INFORME SEMANAL DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°003

BUSCA REALIZADA ENTRE 11 E 17 DE SETEMBRO DE 2020

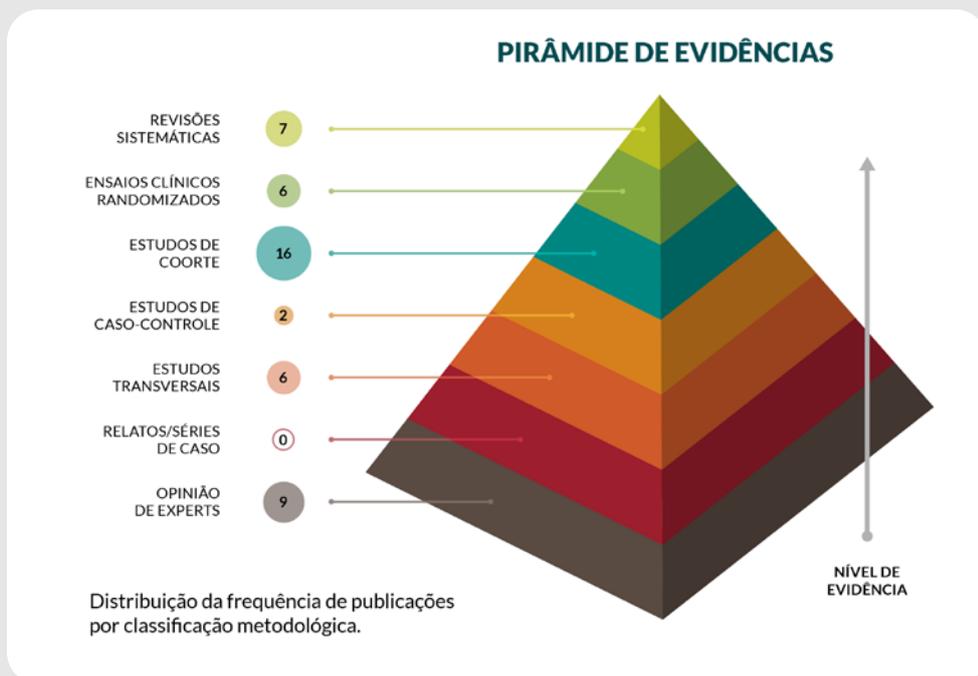
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Semanal de Evidências é uma continuidade do Informe Diário de Evidências, produção do Ministério da Saúde, com o objetivo de acompanhar e relatar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. De modo similar, para esse novo formato, será mantida a realização diária de buscas estruturadas em bases de dados biomédicas. No entanto, os resultados seguem reunidos semanalmente, no intuito de apresentar a informação de modo mais integrado. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica, que tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 46 ARTIGOS E 22 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINA INATIVADA (CÉLULA VERO) PARA A COVID-19

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ CHINA

Neste artigo, os autores apresentaram os resultados da análise interina (preliminar) de dois ensaios clínicos (fase I e II), randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, realizados para avaliar a segurança e imunogenicidade de uma vacina experimental de vírus inteiro inativado contra a COVID-19, na China. A inclusão de participantes nos estudos começou em 12 de abril de 2020, e a análise interina foi realizada em 16 de junho de 2020 e atualizada em 27 de julho de 2020. No ensaio de fase I, 96 participantes foram atribuídos a 1 dos 3 grupos de dose da vacina (2,5, 5 e 10 µg/dose) e um grupo de hidróxido de alumínio (AlOH) apenas com adjuvante (controle, *n* = 24 em cada grupo), e receberam 3 injeções intramusculares nos dias 0, 28 e 56. No ensaio de fase II, 224 adultos foram divididos em 2 grupos e randomizados para receber 5 µg/dose em 2 esquemas diferentes de vacinação (injeções nos dias 0 e 14 [*n* = 84] *vs.* apenas AlOH [*n* = 28], e dias 0 e 21 [*n* = 84] *vs.* AlOH apenas [*n* = 28]). As reações adversas combinadas, 7 dias após cada injeção, foram utilizadas como desfecho primário de segurança. O desfecho primário de imunogenicidade foi a resposta de anticorpos neutralizantes 14 dias após todo o curso da vacinação. Como resultados, os pesquisadores informaram que, entre os 320 pacientes que foram randomizados nos 2 ensaios (idade média, 42,8 anos; 200 mulheres [62,5%]), todos completaram o estudo, sendo acompanhados por até 28 dias após todo curso de vacinação. No ensaio de fase I, as reações adversas após 7 dias ocorreram em 3 (12,5%), 5 (20,8%), 4 (16,7%) e 6 (25,0%) pacientes dos grupos que receberam apenas AlOH, dose baixa, dose média e dose alta da vacina, respectivamente. No ensaio de fase II, as reações adversas foram observadas em 5 (6,0%) pacientes que receberam a vacina, e em 4 (14,3%) pacientes que receberam injeções apenas com AlOH, nos dias 0 e 14. Em relação ao esquema de vacinação 0 e 21 dias, as reações adversas foram observadas em 16 (19,0%) pacientes que receberam a vacina versus 5 (17,9%) pacientes que receberam apenas AlOH. A reação adversa mais comum foi dor no local da injeção, seguida de febre, que foi leve e autolimitada; não foram observadas reações adversas graves. Em relação à imunogenicidade, no ensaio de fase I, os títulos médios geométricos de anticorpos neutralizantes nos grupos de baixa, média e alta dose no dia 14, após 3 injeções, foram 316 (95% CI, 218–457), 206 (95% CI, 123–343) e 297 (95% CI, 208–424), respectivamente. No ensaio de fase II, esses títulos foram de 121 (95% CI, 95–154) após 14 dias, no esquema vacinal de 0 e 14 dia, e de 247 (95% CI, 176–345) após 14 dias, no esquema vacinal de 0 e 21 dias. Os autores informaram que não houve respostas de anticorpos detectáveis em todos os grupos que receberam apenas AlOH. Como conclusão, foi informado que, neste relatório preliminar dos ensaios de fase I e II, os pacientes tiveram uma baixa taxa de reações adversas e demonstraram imunogenicidade; os autores destacaram que os ensaios com essa vacina ainda estão em andamento, e que a eficácia e a avaliação de eventos adversos de longo prazo exigirão estudos de fase 3.[1]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA	De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés baixo.1. Geração da sequência aleatória: geração de números randômicos por computador; (baixo risco de viés); 2. Ocultação de alocação: recipientes das vacinas numerados de forma sequencial com aparência idêntica; (baixo risco de viés); 3. Cegamento de participantes e profissionais: cegamento incompleto, mas o desfecho não se altera pela falta de cegamento; (baixo risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: informação insuficiente sobre as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível, e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: a análise interina não foi pré-especificada no protocolo original, foi adicionada durante o estudo para fornecer as informações necessárias para o desenho de um estudo de fase 3. Portanto, os resultados da análise interina não planejada devem ser interpretados com cautela. Em adição, a análise atual relatou resultados de apenas alguns grupos, e o estudo provavelmente teve pouca potência para comparações de eventos adversos. Portanto, a análise completa de toda a população do estudo (acompanhamento estendido e outros grupos de cronograma de injeção conforme especificado no protocolo) é necessária para fornecer um perfil abrangente da vacina inativada em termos de tolerabilidade, imunogenicidade e persistência imunológica. Por fim, embora a vacina inativada tenha gerado respostas robustas de anticorpos, ainda permanece desconhecido se ela poderia proteger os indivíduos contra COVID-19 (alto risco de viés).

VACINA BCG

ESTUDO ECOLÓGICO \ *SRI LANKA*

O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre nível populacional de cobertura de BCG, incidência de tuberculose (TB) em diferentes grupos de idade e renda dos países, com a morbimortalidade de COVID-19. Foram obtidos dados específicos de cada país para casos e óbitos de COVID-19, detalhes demográficos, cobertura e política de BCG, incidência de TB específica por idade e nível de renda. Os casos e mortes de COVID-19 brutos por 100.000 habitantes foram calculados e avaliados em relação aos parâmetros que indicam imunidade de BCG usando regressão linear. Dos 225 países elegíveis para serem incluídos na análise, havia dados sobre TB para 214 países, e os dados de cobertura da COVID-19 e BCG estavam disponíveis para 180 e 175 países, respectivamente. Na análise univariável, o nível de renda mais alto de um país foi significativamente associado a casos da COVID-19 ($p < 0,0001$) e óbitos ($p < 0,0001$), mas não foi associado com a taxa de letalidade. A associação entre COVID-19 e TB foi mais forte para incidência de TB em pacientes > 65 anos, como demonstado pela correlação de Spearman (rs)=-0,785, $p = 0,0001$, e óbitos rs =-0,647, $p = 0,0001$. Na análise multivariável o modelo foi estatisticamente significativo e explicou 54,6% da variância observada. Houve efeito estatisticamente significativo no número de casos a partir da situação de

renda de um país; e um efeito inverso significativo da presença da política de vacinação BCG. As estimativas da OMS da cobertura de BCG da população não foram estatisticamente significativas. Os óbitos foram afetados inversamente pela presença da política e cobertura de vacinação BCG; e positivamente pela incidência de TB em pacientes > 65 anos. Os autores concluíram que houve relação inversa significativa entre a política universal de vacinação BCG, a cobertura BCG e a incidência de TB em pessoas > 65 anos com casos e óbitos por COVID-19. Embora os achados não possam sugerir causalidade, os autores sugerem que esta é uma intervenção potencialmente útil em uma doença que atualmente não tem nenhuma estratégia preventiva ou curativa definitiva.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliar estudos ecológicos. Este artigo teve como pontos fortes a utilização de fontes de dados confiáveis para definição dos parâmetros analisados, e a utilização da incidência de TB em diferentes grupos de idade como um marcador de imunidade em diferentes faixas etárias, ao invés da cobertura de vacinação utilizada por outros autores para inferência sobre imunidade. E como principal limitação inerente aos estudos ecológicos, a incapacidade de vincular as exposições à vacinação BCG à ocorrência de COVID-19 na mesma pessoa (falácia ecológica), pois os dados considerados são em nível populacional.

VACINA BCG

ESTUDO ECOLÓGICO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesse estudo transversal ecológico, os autores avaliaram se a vacinação com Bacillus Calmette-Guérin (BCG) seria capaz de proteger países que fazem uso dessa tecnologia contra a infecção por SARS-CoV-2. Para isso, os autores coletaram dados referentes à COVID-19 no repositório da Universidade John Hopkins e sobre a vacinação no BCG World Atlas. Ao todo 140 países foram incluídos no estudo. Os dados da data dos primeiros 100 casos confirmados, a data da primeira morte confirmada e o status da política de BCG (atualmente vigente, interrompida até os anos 2000 e países que nunca exigiram a vacina) para cada um dos países foram avaliados. A taxa de crescimento de casos de COVID-19 foi significativamente mais lenta em países com vacinações BCG obrigatórias até pelo menos os anos 2000, em comparação com países sem vacinações BCG obrigatórias até 2000 ($b = -0{,}039$, $p < 0{,}001$). Já os países que já tiveram essas políticas, mas as encerraram antes de 2000, não diferiram significativamente em taxa de crescimento daqueles que nunca instituíram a vacinação BCG obrigatória ($b = -0{,}009$, $p = 0{,}610$). A taxa de crescimento de mortes relacionadas à COVID-19 foi significativamente menor em países com vacinações BCG obrigatórias até pelo menos 2000, em comparação com países sem vacinações BCG obrigatórias até 2000 ($b = -0{,}059$, $p < 0{,}001$). Os países que já tiveram tais políticas, mas as encerraram antes de 2000, não diferiram em taxa de crescimento daqueles que nunca instituíram o BCG obrigatório ($b = -0{,}007$, $p = 0{,}772$). Os autores concluíram que há vantagem significativa das políticas universais de BCG na redução da disseminação de COVID-19, justificando assim uma investigação aprofundada do mérito da vacinação BCG obrigatória no combate à COVID-19.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar estudos ecológicos. Além das limitações inerentes desse tipo de estudo, os autores citam que ainda não está claro se a vacinação BCG pode ser eficaz quando administrada a adultos, nem se sabe por quanto tempo a vacinação BCG pode fornecer imunidade contra COVID-19. Ademais, é incerto se a BCG pode ter algum efeito adverso quando administrado a pessoas já infectadas com COVID-19. Deste modo, é necessário avaliar o uso dessa tecnologia por meios de ensaios clínicos randomizados.

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 36 vacinas em fase clínica (9 em fase 3) e 146 em fase pré-clínica, 182 candidatas a vacinas no total. As seguintes vacinas se encontram em fase 3 de avaliação: vacina ChAdOx1-S, da University of Oxford/AstraZeneca; vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; vacina de vetor viral não replicante do Instituto de pesquisa Gamaleya; vacina Ad26COVS1 da Janssen Pharmaceutical Companies; vacina Inativada da chinesa SINOVAC; vacina Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; vacina Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Beijing/Sinopharm; vacina de mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; vacina de 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer; As seguintes vacinas estão em fase 2 de avaliação: vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax ; vacina de proteína recombinante adjuvante (RBD-Dimer) da Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences; vacina de mRNA da Curevac. As seguintes vacinas estão em fase 1/2 de avaliação: Inativada do Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences; vacina inativada do Research Institute for Biological Safety Problems; vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals; vacina de DNA plasmidial + adjuvante da Osaka University/AnGes/Takara Bio; vacina de DNA plasmidial da Cadila Healthcare Limited; vacina de DNA (GX-19) da Genexine Consortium; vacina de Virion Inativado da Bharat Biotech; vacina baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) da Kentucky Bioprocessing, Inc; vacina RBD (produção por baculovirus), da Sanofi Pasteur/GSK; vacina de mRNA da Arturus/DReino Unidoe-NUS. As seguintes vacinas estão em fase 1: vacina de codificação de adenovírus símio (GRAd) com defeito de replicação da ReiThera/LEReino UnidoOCARE/Univercells; vacina da subunidade proteica Spike trimérica nativa da Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax; vacina de proteína Spike recombinante com adjuvante AdvaxTM da Vaxine Pty Ltd/Medytox; vacina de proteína Spike estabilizada com adjuvante MF59 da University of Queensland/CSL/Seqirus; vacina S-2P protein + CpG 1018 da Medigen Vaccine Biologics Corporation/NIAID/Dynavax; vacina de subunidade proteica + adjuvante (RBD + adjuvante) do Instituto Finlay de Vacunas, Cuba; vacina de peptídeos da FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo; vacina RBD (produção de baculovírus expressa em células Sf9) do West China Hospital, Sichuan University; vacina com peptídeos HLA-DR do hospital universitário de Tuebingen; vacina

baseada em vetor de sarampo do Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg CVR/Merck Sharp & Dohme; vacina intranasal baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) para gripe da Beijing Wantai Biological Pharmacy/Xiamen University; LNP-nCoVsaRNA da Imperial College London; Vacina de mRNA da Academia de Ciências Militares do Exército de Libertação Popular (PLA)/Walvax Biotech; e, por fim, a vacina de partícula semelhante a vírus (VLD) derivada de planta com adjuvante GSK ou Dynavax da empresa Medicago Inc.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

ANTICORPO ANTI-CD73 DE ATIVAÇÃO DE CÉLULAS B (CPI-006)

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Segundo os autores deste estudo, respostas imunes humorais antivirais robustas têm o potencial de gerar um conjunto diversificado de anticorpos neutralizantes para eliminar o vírus e proteger contra a reinfecção, transmissão e evolução de mutações que escapam da terapêutica direcionada. O alvo imunoterapêutico CD73 está presente na maioria das células B humanas e em um subconjunto de células T, onde desempenha um papel na ativação e migração de linfócitos. O CD73 também funciona como uma ectoenzima que converte AMP em adenosina, que pode ter função imunossupressora. Neste artigo, os autores relatam os experimentos realizados com o CPI-006, um anticorpo anti-CD73 que ativa diretamente células B, induzindo sua diferenciação em plasmablastos, troca de classe de imunoglobulina e secreção de anticorpos independente de adenosina. Os autores informaram que a análise imunofenotípica do sangue periférico de pacientes com câncer avançado que receberam CPI-006 revelou evidências de ativação de células B, expansão clonal e desenvolvimento de células B de memória. Segundo os pesquisadores, esses efeitos imunológicos sugerem que o CPI-006 pode ser eficaz em aumentar a magnitude, diversidade e duração das respostas humorais e celulares contra vírus, como o SARS-CoV-2, causador da COVID-19. Após descreverem toda a caracterização *in vitro* do CPI-006, os pesquisadores relataram os resultados de um ensaio clínico de Fase 1, de escalonamento de dose, que avaliou a segurança e os efeitos imunológicos de uma única dose de CPI-006 como imunoterapia para pacientes hospitalizados com COVID-19 leve a moderadamente grave. Os objetivos deste ensaio foram avaliar a segurança do CPI-006 em pacientes com COVID-19 e determinar os efeitos do CPI-006 nas respostas de anticorpos anti-SARS-CoV-2 e no desenvolvimento de células B e T de memória. Para tal, dez (10) pacientes foram incluídos no ensaio, onde 5 pacientes receberam doses únicas de 0,3 mg/kg e 5 outros receberam doses de 1,0 mg/kg. Antes do tratamento, todos os pacientes incluídos tinham baixas concentrações séricas de anticorpos antivirais. A duração média da apresentação dos sintomas até a administração do CPI-006 foi de 8 dias (intervalo de 1-21 dias). Em relação à segurança, não foram observadas reações associadas à infusão, ou outros eventos adversos relacionados ao tratamento com CPI-006. Todos os pacientes se recuperaram, com

melhora dos marcadores e sintomas inflamatórios, e receberam alta em uma mediana de 4 dias após a hospitalização. As respostas de anticorpos antivirais foram induzidas 7 dias após o tratamento com o CPI-006 e os títulos continuaram a subir após o dia 56. Aumentos na frequência de células B de memória e células T efetoras/de memória foram observados 28 dias após o tratamento. Como conclusão, os autores alegam que estes resultados preliminares sugerem que o CPI-006 ativa as células B e pode aumentar e prolongar as respostas do anticorpo anti-SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19. Por fim, defendem que esta abordagem pode ser útil para o tratamento da COVID-19, ou como um adjuvante para aumentar a eficácia das vacinas.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental Studies)*, 08 de 09 critérios foram atendidos. Um dos critérios não foi aplicado (existência de um grupo controle) devido ao desenho do estudo (fase 1, de escalonamento de dose). Os próprios autores reconhecem que, na ausência de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, não é possível concluir que os efeitos observados neste estudo sejam diretamente atribuíveis ao CPI-006. Os resultados atuais demonstraram uma resposta de anticorpos atípica robusta e durável após o tratamento com CPI-006, contudo, não se pode excluir a possibilidade de que essas respostas tenham se desenvolvido naturalmente. Além disso, vários fatores de confusão, incluindo a variabilidade nas respostas do paciente, ambiente clínico e falta de métodos de teste padronizados complicam as comparações com outras terapias em análise/desenvolvimento. Por fim, recomenda-se que tais achados sejam considerados como resultado de um trabalho preliminar, de um plano de desenvolvimento ainda em andamento.

ANTI-HIPERTENSIVOS, ANTIDIABÉTICOS E GLICOCORTICOIDES

ESTUDO DE CASO-CONTROLE \ *CHINA*

Este estudo teve como objetivo investigar se medicamentos usados no tratamento de doenças crônicas afetam o desenvolvimento e/ou a gravidade da COVID-19. Foram incluídos 578 casos de COVID-19 e 48.667 controles de base populacional. O papel do uso de medicamentos cardiovasculares e antidiabéticos foi analisado em relação ao risco e gravidade da COVID-19. Todos os pacientes receberam tratamento antiviral, de suporte e prevenção de complicações, com base em sua condição clínica. As análises foram ajustadas por idade, sexo e IMC e para presença de comorbidades relevantes. Os indivíduos com hipertensão, que faziam uso de bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs) tiveram risco significativamente aumentado (OR: 1,73; IC 95%: 1,2–2,3) de manifestar sintomas de COVID-19, enquanto aqueles que tomavam bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e diuréticos tiveram risco significativamente menor [(OR: 0,22; IC 95%: 0,15–0,30) e (OR: 0,30; IC 95%: 0,19–0,58)] respectivamente. Entre aqueles com diabetes tipo 2, os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (OR: 6,02; IC 95%: 2,3–15,5) e insulina (OR: 2,71; IC 95%: 1,6–5,5) tiveram razão de chances maiores do que aqueles que usavam inibidores da glucosidase (OR: 0,11; IC 95%: 0,1–0,3). O único medicamento que permaneceu associado à gravidade da COVID-19 após ajuste para idade, sexo e IMC foram os

imunossupressores (glicocorticoides) com OR: 5,37 (IC 95%: 0,88–41,15; p = 0,034). Os autores concluíram que o tratamento prévio com BRAs e diuréticos foi associado a risco reduzido, e BCCs com risco aumentado de desenvolver COVID-19. Outros medicamentos anti-hipertensivos não foram associados a risco aumentado de forma grave ou crítica da infecção. Desta forma, as evidências não sugerem necessidade de alterar a terapia com BRAs ou IECA no contexto da pandemia.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies*, o estudo atendeu 9 de 10 critérios. Todos os pacientes que faziam uso de medicação para doenças crônicas e não tiveram diagnóstico de COVID-19 foram incluídos no grupo controle, porém, como o estudo utilizou prontuários de sistemas de informação como fonte de dados, é possível que alguns indivíduos do grupo controle possam ter sido positivos para COVID-19, mesmo que o sistema não tenha captado. Cabe ressaltar ainda que este estudo é pré-impressão, portanto, ainda não foi aprovado para publicação em revista revisada por pares, e que parte dos autores declararam conflito de interesse.

ANTIVIRAL, ANTIBIÓTICO, CORTICOSTEROIDE, GAMAGLOBULINA E INTERFERON ALFA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *CHINA*

Neste estudo os autores descreveram as manifestações clínicas de 132 profissionais de saúde diagnosticados com COVID-19 em um hospital de Wuhan, na China. Os pacientes foram divididos entre o grupo que recebeu alta de maneira precoce, ou seja, com menos de 34 dias (n = 66) e o grupo que recebeu alta de maneira tardia, ≥ 34 dias (n = 66). Dentre os pacientes com alta precoce a mediana de idade foi de 31 (IQR 28–37) anos, 66,7% eram mulheres e o tempo de sintomas até a hospitalização foi de 4 (2–7) dias. Já no grupo com alta tardia esses valores foram de 34 (29–45) anos, 72,7% e 7 (3–15) dias, respectivamente. No grupo com alta precoce, 45,5% eram médicos, 48,5% enfermeiros e 6,1% outros profissionais de saúde. E no grupo com alta tardia os médicos correspondiam a 25,8%, enfermeiros 60,6% e outros 13,6%. Havia 113 (85,6%) e 110 (83,3%) pacientes recebendo antibiótico e inalação de interferon alfa, respectivamente. Cinquenta e sete (43,2%) pacientes receberam tratamento antiviral. Cinquenta e quatro (40,9%) e 48 (36,4%) receberam corticosteroide e gamaglobulina. Não houve diferenças significativas nos tratamentos entre os pacientes que receberam alta precoce e os pacientes que receberam alta tardia (todos p > 0,05). Os pacientes com alta tardia tiveram mais tempo para a admissão hospitalar (por 1 dia; OR: 1,10; IC 95%: 1,03–1,18; p = 0,006), maior proporção de agrupamento de sintomas iniciais > 3 (OR: 3,11; IC 95%: 1,27–7,62; p = 0,01) e maior porcentagem de outros profissionais de saúde (OR: 6,20; IC 95%: 1,49–25,80; p = 0,01). As proporções de enfermeira e faringalgia, e temperatura na admissão não estava mais associada significativamente com o tempo de internação. Os autores concluíram que pacientes que receberam alta tardia exibiram características de maior tempo para o início da doença até a hospitalização e agrupamento de sintomas de início. Nenhum tratamento provou ser benéfico para o tempo de recuperação.[7]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6 de 8 critérios foram contemplados. Além das limitações inerentes deste tipo de estudo, os autores não mencionaram fatores de confusão e/ou estratégias para lidar com eles. Além disso, a avaliação de centro único é outra limitação do estudo.

BARICITINIBE E REMDESIVIR

PRESS RELEASE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesse comunicado, a Lilly divulga os resultados de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego no qual se avaliou a eficácia e segurança de baricitinibe no tratamento de pacientes diagnosticados com COVID-19. Mais de 1000 pacientes foram avaliados em dois braços: baricitinibe mais remdesivir versus remdesivir. Os investigadores do estudo observaram uma redução de aproximadamente um dia no tempo médio de recuperação de pacientes tratados com baricitinibe em combinação com remdesivir versus aqueles tratados apenas com remdesivir. Este achado foi estatisticamente significativo. A recuperação foi definida como o participante estar bem o suficiente para alta hospitalar, o que significa que o participante não precisa mais de oxigênio suplementar ou de cuidados médicos contínuos no hospital, ou não estava mais hospitalizado no dia 29. Análises adicionais estão em andamento para entender outros dados de resultados clínicos, incluindo dados de mortalidade e segurança.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliar Press release. Trata-se de um comunicado que divulgou poucos dados a respeito da metodologia e dos resultados alcançados até o momento.

CANRENONA, INIBIDORES DO SISTEMA DE RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA, HIDROXICLOROQUINA, LOPINAVIR/RITONAVIR, ANAKINRA E METILPREDNISONA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Nesta coorte retrospectiva, os autores avaliaram o impacto do uso de canrenona (antagonista do receptor de mineralcorticoide) em pacientes diagnosticados com COVID-19. Todos os pacientes receberam tratamento de cuidados de acordo com os protocolos locais (hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, anakinra e metilprednisona). No entanto, 39 receberam agentes vasodilatadores ou inibidores do sistema de renina-angiotensina-aldosterona (grupo A) e 30 pacientes foram medicados com canrenona (grupo B). Homens foram maioria em ambos os grupos (67% grupo A e 80% grupo B). A idade média e presença de comorbidades (hipertensão, dislipidemia, obesidade e doença cardiovascular) não diferiram entre os grupos. No geral, o tratamento com canrenona foi associado

a um risco reduzido de desfecho composto e mortalidade: HR = 0,25, IC 95%: 0,07–0,87; *p* = 0,030 e HR = 0,08, IC 95%: 0,01–0,48; *p* = 0,006), respectivamente. Além disso se observou uma taxa livre de eventos de 80% (24/30) com uma taxa de sobrevivência de 87% (26/30) em um período de 5 a 25 dias pós-hospitalização. No grupo A, na ausência de canrenona, a taxa livre de eventos foi de 51% (21/39) e a taxa de sobrevivência foi de 64% (25/39) ao longo de um período de 2 a 31 dias pós-hospitalização. Os autores concluíram que o tratamento com canrenona foi benéfico para pacientes com COVID-19 moderada e grave. No entanto, relatam ser necessários estudos randomizados para confirmar esses achados.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram atendidos. Os autores não fizeram uso de um grupo controle, e não identificaram fatores de confusão ou citaram estratégias para lidar com eles. Além disso, os diferentes tratamentos utilizados nos pacientes pode ter influenciado os desfechos. Outra limitação do estudo é o pequeno tamanho amostral.

CIGB-325 (PEPTÍDEO ANTI-CK2)

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CUBA*

Neste trabalho, os autores investigaram o benefício clínico do CIGB-325, um peptídeo anti-CK2 usado em pacientes com câncer, o qual foi adicionado ao tratamento padrão para Covid-19. Para isso, foi realizado um ensaio clínico monocêntrico, randomizado, no qual 20 pacientes com Covid-19 foram divididos em dois grupos de tratamento: Grupo 1, com 10 participantes, que recebeu GIGB-325 (2.5 mg/kg/dia, por 5 dias) + tratamento padrão (alfa 2b-IFN + lopinavir-ritonavir/hidroxiquinolina) e Grupo 2, com 10 participantes que receberam apenas o tratamento padrão. Os desfechos primários foram o tempo para eliminação viral (em dias) com PCR nasofaríngeo para SARS-CoV-2 negativo e também a resposta clínica dos pacientes. Os resultados mostraram que o tratamento com GIGB-325 reduziu o número de lesões pulmonares de 9.5 (dia 0) para 5.5 (dia 7) (*p* = 0.042). Por outro lado, nenhuma mudança substancial foi observada no grupo de controle. Além disso, a proporção de pacientes com redução das lesões pulmonares foi maior no grupo CIGB-325 em comparação com o controle pela análise bayesiana (pDif > 0; 0,951). O tratamento com CIGB-325 reduziu significativamente os níveis séricos de CPK (*p* = 0,007) e LDH (*p* = 0,028). Ademais, os valores de Proteína C-Reativa (PCR) foram reduzidos pelo CIGB-325, embora sem diferença estatística. Em contraste, os achados da análise de segurança indicaram que o CIGB-325 adicionado ao tratamento padrão aumentou a frequência de eventos adversos e pacientes com eventos adversos. A conversão de positivo para negativo dos resultados da RT-PCR para SARS-Cov2 foi analisada em ambos os grupos de tratamentos nos dias 0, 3, 7 e 14. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas no tempo médio de eliminação viral entre os dois grupos (11 dias para o grupo 1 *vs.* 12 dias para o grupo 2) (*p* = 0,614). Em conclusão, os autores reforçam que o regime de administração de 5 dias consecutivos de CIGB-325 na dose de 2,5 mg/kg melhorou os resultados da TC de tórax dos pacientes em relação ao tratamento padrão.[10]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés incerto a alto. 1. Geração da sequência aleatória: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto); 2. Ocultação de alocação: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto); 3. Cegamento de participantes e profissionais: Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento (alto risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento (alto risco de viés); 5. Desfechos incompletos: Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (risco de viés incerto); 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo não está disponível, contudo, todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe (risco de viés incerto).

COLCHICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA DA AMÉRICA*

Este estudo teve como objetivo avaliar o papel da colchicina no tratamento da COVID-19. Foram incluídos todos os pacientes confirmados para COVID-19, internados em um único hospital entre 1º de março de 2020 e 30 de maio de 2020. Os pacientes foram estratificados de acordo com o recebimento de colchicina, que por sua vez foi administrada precocemente, antes da progressão para insuficiência respiratória. Outros medicamentos também foram administrados conforme protocolo do hospital, tais como hidroxicloroquina e azitromicina (para todos os pacientes, exceto aqueles com risco de prolongamento do intervalo QT e risco cardíaco). A hidroxicloroquina e azitromicina foram retiradas do protocolo do hospital após o início de maio. O remdesivir foi administrado apenas no contexto de um ensaio clínico ou no âmbito do programa de acesso de uso expandido. Tocilizumabe foi prescrito caso a caso após avaliação cuidadosa do paciente e evidência de tempestade de citocinas com base na concentração de ferritina > 300 ng/mL. Os corticosteroides não eram prescritos na época do estudo. O desfecho primário foi definido como morte intra-hospitalar em 28 dias de acompanhamento, e os desfechos secundários incluíram mudança favorável na Escala Ordinal para Melhoria Clínica recomendada pela OMS nos dias 14 e 28 *vs.* linha de base, proporção de pacientes que não precisaram de oxigênio suplementar nos dias 14 e 28, e proporção de pacientes que receberam alta no dia 28. Dos 303 pacientes incluídos inicialmente, 41 receberam colchicina e 262 receberam tratamento padrão. Após aplicação do escore de propensão, 33 pacientes foram selecionados como controles e pareados com 33 pacientes que receberam colchicina. Dos 33 pacientes tratados com colchicina, 72,7% (*n* = 24) receberam uma dose de ataque de 1,2 mg, seguida de dose de manutenção de 0,6 mg duas vezes ao dia, o tratamento foi iniciado dentro de 72 horas da admissão hospitalar em 69,7% (*n* = 23) dos pacientes. Os pacientes também receberam hidroxicloroquina concomitante

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

(54,5%; *n* = 18 *vs.* 90,9%; *n* = 30), azitromicina (33,3%; *n* = 11 *vs.* 78,8%; *n* = 26), tocilizumabe (31,4%; *n* = 11 *vs.* 33,3%; *n* = 11), e remdesivir (12,1%; *n* = 4 *vs.* 12,1%; *n* = 4), ao comparar colchicina versus padrão de atendimento, respectivamente. No dia 14 a melhora clínica e necessidade de oxigênio suplementar foi similar entre os grupos, sem significância estatística. No final do acompanhamento de 28 dias, os pacientes que receberam colchicina tinham aproximadamente cinco vezes mais chance de receber alta (OR= 5,0; IC 95%: 1,25–20,1; *p* = 0,023) e ao comparar a mortalidade, houve 3 óbitos (9,1%) em pacientes que receberam colchicina *vs.* 11 mortes (33,3%) nos grupos que receberam tratamento padrão (OR: 0,20; IC95%: 0,05–0,80; *p* = 0,023). Os autores concluíram que nesta coorte, o tratamento com colchicina foi associado a uma taxa maior de alta e a redução da mortalidade em pacientes com COVID-19 grave até o dia 28. Os autores sugerem que essas observações justificam uma investigação mais aprofundada em grandes ensaios clínicos controlados.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o estudo atendeu 9 de 10 critérios. Como o seguimento foi completo, não foram aplicadas estratégias para o seguimento incompleto. Houve diferença na proporção de pacientes que receberam hidroxicloroquina e azitromicina no grupo colchicina *vs.* grupo controle. Outras limitações do estudo foram a falta de uniformidade na duração da terapia com colchicina, e a dose de ataque recebida por alguns pacientes, apontada como inconsistente pelos autores. Os eventos adversos podem não ter sido identificados em razão da natureza retrospectiva do estudo e dos efeitos gastrointestinais, que são comuns tanto com colchicina quanto na COVID-19, dificultando sua identificação. Outras limitações são o pequeno tamanho da coorte, a duração relativamente curta do acompanhamento, e aquelas inerentes aos estudos observacionais, a fonte de dados (prontuário eletrônico). Os marcadores sequenciais de inflamação não estavam disponíveis na maioria dos pacientes, tornando difícil avaliar o impacto do tratamento com colchicina na inflamação no contexto de COVID-19.

CONESTATE ALFA

COORTE RETROSPECTIVA \ *SUÍÇA*

O objetivo deste estudo foi avaliar a segurança e os benefícios potenciais do inibidor da esterase C1 humana recombinante, conestate alfa (CON-alfa), no tratamento da COVID-19 grave. Conestate alfa é uma forma recombinante do inibidor humano da C1 (C1INH), e recentemente foi identificada entre outras proteínas inflamatórias a serem reguladas positivamente na COVID-19 grave *vs.* não grave, em uma caracterização proteômica e metabolômica. Foram incluídos pacientes confirmados por RT-PCR, com idade maior ou igual a 18 anos, com evidência de doença progressiva após 24 h, com proteína C reativa de pelo menos 30 mg/L, e saturação de oxigênio <93% em repouso em ar ambiente, atendidos no University Hospital Basel, Suíça, no período de 2 a 28 de abril de 2020. CON-alfa foi administrado com mediana de 1 dia (intervalo de 1 a 7 dias) após a admissão, por via intravenosa, com intervalos de 12 h ao longo de 48 h. A dosagem foi idêntica para todos os pacientes, independentemente do peso corporal (8.400 UI como dosagem inicial, seguida de 4.200 UI). Todos os pacientes receberam

ainda hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir. Dos cinco pacientes com pneumonia grave (11–39% de envolvimento pulmonar) tratados, 4 melhoraram em 48 horas, sendo o tratamento bem tolerado. Os marcadores inflamatórios e a suplementação de oxigênio diminuíram ou estabilizaram em 4 pacientes (proteína C reativa mediana 203 (intervalo 31–235) mg/L antes *vs.* 32 (12–72) mg/L no dia 5). Um paciente piorou após 48 horas de tratamento e necessitou de ventilação mecânica. Foram então administrados tocilizumabe e amoxicilina/ácido clavulânico, e o paciente foi extubado após 10 dias. Todos os pacientes receberam alta em 3 semanas (intervalo de 6 a 20 dias). As concentrações de C1INH foram elevadas antes do tratamento com CON-alfa, e os níveis de produtos de ativação do complemento diminuíram após o tratamento. As cargas virais em esfregaços nasofaríngeos diminuíram em 4/5 pacientes. Na comparação com uma população controle pareada de 15 pacientes, 8/15 (53%) pacientes na população de controle necessitaram de ventilação mecânica ou morreram, em comparação com apenas 1 (20%) no grupo de CON-alfa. Os autores concluíram que nesta série de casos não controlados, o direcionamento de múltiplas cascatas inflamatórias pelo CON-alfa foi seguro e associado a melhorias clínicas na maioria dos pacientes com COVID-19 grave, e que ensaios clínicos controlados são necessários para avaliar sua segurança e eficácia na prevenção da progressão da doença.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o estudo atendeu 9 de 11 critérios. Não ficou claro se os controles foram confirmados para COVID-19 com os mesmos critérios dos casos tratados, não foram usadas medidas de associação comumente empregadas em estudos de coorte analítica. Outras limitações quanto a série de casos apresentada, estão a população heterogênea de pacientes e ausência de controles. Conforme apontado pelos próprios autores, os pacientes podem ter melhorado sem o tratamento com conestate alfa. Conestate alfa tem meia vida curta e por isso a inibição do complemento pode não ter sido alcançada com o regime de tratamento estabelecido. Além disso, os pacientes foram tratados com vários outros agentes usados *off-label* para o tratamento de COVID-19, incluindo lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina. Nenhum desfecho foi estatisticamente significativo na comparação entre os indivíduos incluídos no grupo CON-alfa em comparação com os controles.

GLICOCORTICOIDES, FAVIPIRAVIR, HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA, LOPINAVIR/RITONAVIR, REMDESIVIR E UMIFENOVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *DIVERSOS PAÍSES*

Nesta revisão sistemática viva com metanálise em rede, os autores objetivaram comparar os efeitos de diversos tratamentos da COVID-19. As buscas foram realizadas em 31 bases de dados até o dia 10 de agosto de 2020. Os autores incluíram 35 estudos com 16.588 pacientes, sendo 12 (24,3%) ensaios clínicos e 6.853 (41,3%) pacientes novos em relação a análise anterior. Dentre mais de 15 tecnologias

avaliadas abordadas nos estudos incluídos, os autores destacaram a metanálise de glicocorticoides, favipiravir, hidroxicloroquina (com e sem azitromicina), lopinavir/ritonavir, remdesivir e umifenovir. A metanálise demonstrou que pacientes medicados com glicocorticoides (*Odds ratio* (OR) = 0,87, IC 95%: 0,77 a 0,98; evidência moderada) e remdesivir (OR = 0,64, IC 95%: 0,43 a 0,94; evidência muito baixa) morreram menos do que pacientes medicados com tratamento padrão. Somente glicocorticoide demonstrou resultados benéficos em relação a redução da necessidade de ventilação mecânica (OR = 0,73, IC 95%: 0,58 a 0,92; evidência moderada). Remsesivir e hidroxicloroquina não diferiram do tratamento padrão quanto à incidência de eventos adversos. A metanálise da depuração viral com sete dias não demonstrou diferenças entre o tratamento padrão e o uso de hidroxicloroquina, remdesivir e lopinavir/ritonavir. Em relação ao tempo de hospitalização, o uso de glicocorticoides (diferença média −0,99 dias, −1,36 a −0,64; evidência moderada) e lopinavir/ritonavir (diferença média -1,33 dias, -2,38 a -0,29; evidência baixa) apresentou menor tempo quando comparado ao tratamento padrão. O tempo para resolução dos sintomas teve os tratamentos com hidroxicloroquina (−4,68 dias, −5,98 a −2,99, evidência baixa), remdesivir (-2,62 dias, −4,30 a −0,56, evidência moderada) e lopinavir/ritonavir (-1,12 dias,-2,06 a -0,37, evidência baixa) com resultados melhores do que o do tratamento padrão. Quando comparado o uso de hidroxicloroquina e tratamento padrão na incidência de admissão hospitalar e na depuração viral não se observou diferenças. Os autores concluem que as evidências desta revisão sugerem que os glicocorticoides provavelmente reduzem a mortalidade e ventilação mecânica em pacientes COVID-19 grave. O remdesivir provavelmente reduz o tempo de resolução dos sintomas, mas é incerto em relação aos outros parâmetros. A hidroxicloroquina não reduz a mortalidade ou ventilação mecânica, e parece improvável que apresente algum benefício. Os efeitos da maioria das intervenções medicamentosas para COVID-19 são atualmente incertos.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou 14 de 16 critérios. Os autores não mencionaram os financiadores dos estudos incluídos e não apresentaram lista dos artigos excluídos.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *REINO UNIDO*

Uma revisão rápida da literatura foi realizada para examinar se o uso de hidroxicloroquina é eficaz no tratamento de pacientes com COVID-19. A revisão da literatura encontrou nove estudos relevantes, sendo cinco ensaios clínicos randomizados (RCTs), dois estudos observacionais e um estudo de braço único em um único centro. Uma reanálise de um ensaio original também foi incluída, a qual não demonstrou nenhum efeito em contraste com a análise original. Dois desses estudos foram interrompidos antes da conclusão, um devido a problemas de segurança significativos com a hidroxicloroquina e outro porque nenhum benefício foi encontrado. Os ensaios que analisaram a mortalidade como desfecho mostraram resultados variáveis entre si: com o maior ECR multicêntrico mostrando nenhuma diferença estatística; um multicêntrico observacional mostrando uma redução da mortalidade; e um ECR fase 2 mostrando que a alta dosagem de HCQ (600 mg, 2x ao dia, por 10 dias) é letal. Vários estudos utilizaram resultados não centrados no paciente, como o desenvolvimento de *swab*s COVID-19 negativos, enquanto o estudo de Huang *et al* mostrou uma redução significativa

na depuração de RNA viral, isso não é clinicamente significativo para o paciente. Nenhum dos artigos demonstrou fortes evidências estatísticas de que o tempo de internação, as admissões na UTI ou a mortalidade são reduzidas pelo tratamento com hidroxicloroquina. Assim, os autores concluíram que a hidroxicloroquina não provou ser um tratamento eficaz para COVID-19.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o artigo contempla 6 de 13 critérios aplicáveis para revisão sistemática sem metanálise. Como limitações, os seguintes critérios não foram contemplados ou esclarecidos: não foi informado se a seleção de artigos e extração de dados foi feita em duplicata; não foi apresentada uma lista com os estudos excluídos e suas justificativas; não foi utilizada alguma técnica para lidar com risco de viés na revisão sistemática; não foram mencionadas as fontes de financiamento dos estudos incluídos; e também não foi discutida possível heterogeneidade dos dados.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *REINO UNIDO*

O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia da hidroxicloroquina na prevenção da COVID-19. Trata-se de um estudo de coorte observacional de base populacional usando dados nacionais de atenção primária e registros de óbitos vinculados na plataforma OpenSAFELY, representando 40% da população geral na Inglaterra. Foi feita regressão de Cox para estimar a associação entre o uso contínuo de hidroxicloroquina de rotina antes do surto de COVID-19 na Inglaterra e o risco de mortalidade por COVID-19 entre pessoas com artrite reumatoide (AR) ou lúpus eritematoso sistêmico (LES). De 194.637 pacientes com AR ou LES, 30.569 (15,7%) receberam ≥ 2 prescrições de hidroxicloroquina nos seis meses anteriores a 1º de março de 2020. Entre 1º de março de 2020 e 13 de julho de 2020, ocorreram 547 mortes por COVID-19, 70 entre usuários de hidroxicloroquina. A mortalidade cumulativa estimada de COVID-19 foi de 0,23% (IC 95% 0,18–0,29) entre usuários e 0,22% (IC 95% 0,20–0,25) entre não usuários; uma diferença absoluta de 0,008% (IC 95%- 0,051–0,066). Após levar em conta a idade, sexo, etnia, uso de outros imunossupressores e região geográfica, nenhuma associação com mortalidade por COVID-19 foi observada (HR 1,03, IC 95% 0,80–1,33). Não foram encontradas evidências de interações com a idade ou com outros imunossupressores. Os autores concluíram que não há diferença na mortalidade de COVID-19 entre os pacientes que receberam hidroxicloroquina para tratamento de doença reumatológica antes do surto de COVID-19 na Inglaterra.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies* o artigo contempla 10 de 11 critérios. Apesar de listarem possíveis fator de confusão do estudo, os autores não apresentaram estratégias para reduzi-las, por exemplo, a falta de informações referentes ao uso de outros medicamentos ou produtos biológicos administrados no hospital durante a internação; a estratificação por nível de gravidade da doença reumatológica (não capturada nos registros da atenção primária ; possível adesão incorreta aos medicamentos antes do período de internação; além de não avaliar os riscos para contrair a infecção por SARS-CoV-2, o qual pode ter impactos na avaliação do risco de mortalidade por COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

HIDROXICLOROQUINA

COORTE PROSPECTIVA \ *ARÁBIA SAUDITA*

Este estudo de coorte prospectiva teve como objetivo avaliar o efeito do uso precoce da hidroxicloroquina (HCQ) associada aos cuidados de suporte (CS), em comparação com os cuidados de suporte isolados, em pacientes com COVID-19 (confirmada por RT-PCR) leve ou moderada. O estudo foi realizado em 238 clínicas ambulatoriais na Arábia Saudita, que seguiram as diretrizes do Ministério da Saúde para o tratamento da COVID-19. Essas diretrizes incluíam várias opções de tratamento para a COVID-19, com base nas melhores evidências disponíveis na época, entre as quais estava o uso da HCQ. Pacientes com COVD-19 confirmada (por RT-PCR), que se apresentaram em uma dessas clínicas, com sintomas leves a moderados, durante o período de 5 a 26 de junho de 2020, foram incluídos neste estudo. Os pacientes que receberam terapia com HCQ juntamente com cuidados de suporte (CS) foram comparados com aqueles tratados apenas com CS. O cuidado de suporte incluía o uso de sulfato de zinco (60 mg/dia, por cinco dias), cetirizina (10 mg/dia, por 10 dias) e paracetamol conforme a necessidade. O tratamento com HCQ era composto por um regime de 400 mg por via oral, 2x/dia durante o primeiro dia, seguido de 200 mg, 2x/dia, por mais quatro dias. O desfecho primário avaliado foi a taxa de admissão hospitalar em 28 dias após a apresentação. O desfecho secundário foi um composto de admissão em terapia intensiva (UTI) e/ou mortalidade durante o período de acompanhamento. Os dados dos desfechos foram avaliados por meio de um questionário telefônico de acompanhamento no dia 28, e foram posteriormente verificados com os registros nacionais de hospitalização e mortalidade. O modelo de regressão logística múltipla foi usado para controlar fatores de confusão pré-especificados. Dos 7.892 pacientes sintomáticos com COVID-19 confirmada por PCR que visitaram as clínicas ambulatoriais durante o período do estudo, 5.541 tiveram desfechos clínicos verificados no dia 28 (1.817 pacientes no grupo HCQ *vs.* 3.724 no grupo CS). No início do estudo, os pacientes que receberam terapia com HCQ eram mais propensos a serem do sexo masculino, sem hipertensão ou doença pulmonar crônica, em comparação com o grupo CS. Nenhuma diferença foi observada em relação a outras condições comórbidas. Todos os pacientes apresentavam queixas ativas; no entanto, o grupo HCQ apresentou taxas mais altas de sintomas em comparação com o grupo CS (febre: 84% *vs.* 66,3, dor de cabeça: 49,8 *vs.* 37,4, tosse: 44,5 *vs.* 35,6, respectivamente). A terapia inicial baseada em HCQ foi associada a uma menor internação hospitalar em 28 dias em comparação com o CS isolado (9,4% em comparação com 16,6%, redução do risco relativo [RRR] 43%, valor de $p < 0,001$). O desfecho composto por admissão na UTI e/ou mortalidade em 28 dias também foi menor no grupo HCQ em comparação com o CS (1,2% em comparação com 2,6%, RRR 54%, valor p 0,001). Na análise ajustada para idade, sexo e principais condições comórbidas, o modelo de regressão logística multivariada mostrou uma diminuição nas chances de hospitalização em pacientes que receberam HCQ em comparação com CS sozinho (OR ajustado 0,57 [IC 95% 0,47–0,69], valor de $p < 0,001$). Após controle de possíveis fatores de confusão, o desfecho composto por admissão na UTI e/ou mortalidade também foi menor para o grupo HCQ em comparação com o grupo CS (OR ajustado 0,55 [IC 95% 0,34–0,91], valor p 0,019). Os autores concluíram que a intervenção precoce com terapia baseada em HCQ em pacientes com sintomas leves a moderados está associada a desfechos clínicos adversos mais baixos entre os pacientes com COVID-19, incluindo internações hospitalares, internações na UTI e/ou morte.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: a população representada no conjunto de dados analisado é relativamente jovem, com um número limitado de pacientes com idade acima de 65 anos, o que limita a generalização dos resultados para a população mais idosa de pacientes; houve perda de seguimento de muitos pacientes em ambos os grupos de tratamento; embora os fatores de confusão como idade, sexo e comorbidades tenham sido identificados e considerados nas análises, devido à natureza observacional do estudo, há a possibilidade de outros fatores não terem sido considerados.

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *TAIWAN*

Este estudo apresenta uma série de casos com seis pacientes com COVID-19 leve a moderada tratados com hidroxicloroquina (HCQ). A HCQ foi administrada na admissão, com uma dose de ataque de 400 mg duas vezes ao dia durante os primeiros sete dias, seguida por 200 mg duas vezes ao dia por mais sete dias. A carga viral em série de amostras respiratórias foi realizada em dias alternados. O perfil de citocinas foi verificado antes do início da HCQ e no 14º dia de tratamento. Todos os pacientes que receberam HCQ completaram o curso de 14 dias sem complicações. A duração média do início dos sintomas até a última carga viral detectável foi de 34 dias (variação de mais ou menos 12 dias). Baixas concentrações de interferon-gama foram observadas em todos os pacientes em diferentes estágios de infecção e três pacientes tiveram elevação de IL-17. Os autores concluíram que a administração de HCQ não está associada à aceleração da eliminação do vírus, e que o impacto no curso clínico e na cinética das citocinas ainda precisa de mais investigação.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports* o estudo atendeu 7 de 8 critérios. As condições clínicas pós-intervenção não foram adequadamente descritas.

HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO IN SILICO \ *FRANÇA*

Este estudo buscou testar a hipótese de que a hidroxicloroquina (HCQ) tem papel profilático na infecção pelo SARS-CoV-2. Os autores se basearam na premissa de que existe um grande número de pessoas com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR) que faziam uso de hidroxicloroquina (HCQ) antes do surto da COVID-19, e que esta população estaria menos propensa à infecção pelo SARS-CoV-2 do que indivíduos que não tomam HCQ, provando assim que a HCQ ajuda a evitar a infecção pelo SARS-CoV-2. Na hipótese da HCQ não ter efeito profilático contra a

infecção com SARSCoV-2, a prevalência de COVID-19 no grupo HCQpa (pacientes que usam HCQ de forma crônica) não será estatisticamente diferente da prevalência na população geral (popgen). O grau de confiança para testar a hipótese do estudo foi 99%. Para validar o papel profilático da HCQ, os valores de prevalência da COVID-19 no grupo HCQpa deve ser significativamente menor do que o da popgen. Para que a simulação fosse aplicada, os autores utilizaram dados da França como exemplo, supondo uma prevalência para LES e AR de 0,6% haveria cerca de 400.000 pacientes com LES e AR, o número estimado de HCQpa seria cerca de 80.000. Em todas as simulações, a prevalência de COVID-19 na população HCQpa foi menor que a prevalência na popgen. Os autores concluíram que para inferir que a HCQ possui efeito profilático, primeiro é necessário comprovar que a prevalência de COVID-19 na HCQpa é menor do que a da população em geral. Com base nos dados utilizado na simulação, se o teste de detecção de SARS-CoV-2 tiver sensibilidade igual à sua especificidade, apenas 5.000 HCQpa seriam suficientes para evidenciar uma prevalência de COVID-19 menor em HCQpa do que na popgen (se isso fosse verdade), mesmo para uma prevalência de COVID-19 na população geral tão baixa quanto 250 por 100.000. Para uma prevalência de COVID-19 na população geral de 500 por 100.000 ou mais, um total de 2.000 HCQpa seria suficiente. Outro aspecto destacado pelos autores é que o método desenvolvido por eles é viável também para outros medicamentos que tenham um número suficientemente grande de pessoas que os utilizem cronicamente.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

As principais limitações deste estudo é que se for encontrada em uma situação real, menor prevalência de COVID-19 no grupo que faz uso de HCQ de forma crônica do que na população em geral, não há como comprovar que a ingestão de HCQ seja o motivo da baixa prevalência da COVID-19. Para justificar tal conclusão, os achados devem ser confirmados em ensaios clínicos randomizados.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *NEPAL*

A hidroxicloroquina (HCQ) tem sido investigada como potencial recurso terapêutico para a COVID-19. Devido aos seus potenciais efeitos adversos cardíacos, faz-se necessária uma análise de risco-benefício da utilização deste medicamento. Nesta revisão narrativa, o principal objetivo dos autores foi avaliar a segurança e eficácia da HCQ no manejo da COVID-19. Estudos utilizando a HCQ + tratamento padrão, em pacientes com COVID-19, versus tratamento padrão isolado não relataram diferenças significativas na depuração virológica geral entre os dois grupos. Em relação à mortalidade, Rosenberg, Magagnoli e Geleris e seus respectivos colaboradores apresentaram maior risco de mortalidade entre os grupos que utilizaram HCQ. Em contraste, Yu e colegas, e Membrillo mostraram uma diminuição na taxa de mortalidade, enquanto os relatos de Gautret *et al.*, Lee *et al.*, Mahevas *et al.*, e Barbosa *et al.* foram inconclusivos. Em relação ao perfil de segurança da HCQ, o risco significativamente maior de eventos adversos cardíacos, como o prolongamento do intervalo QT, foi associado ao uso desse fármaco. Estudos conduzidos por Rosenberg *et al.* e Mahevas *et al.*

demonstraram tais efeitos em maior extensão. Ademais, os autores da revisão encontraram que as arritmias de novo e o prolongamento do intervalo QT podem ser agravados pela administração concomitante de azitromicina. Tang e colaboradores relataram também outros eventos adversos como diarreia, visão turva e sede em 30% dos pacientes e dois deles relataram eventos graves devido à progressão da doença para infecção do trato respiratório superior. Por fim, com a revogação da autorização de uso da HCQ como emergência para a COVID-19 pelos Estados Unidos da América - Food and Drug Administration - em 15 de junho de 2020, o seu uso tem sido praticado apenas em casos nos quais são claros os benefícios sobre os riscos para os pacientes. Desta forma, os autores ressaltam a importância da conclusão de ECRs que estão em andamento para a avaliação apropriada da HCQ como uma opção de tratamento para COVID-19.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, observou-se que os autores apresentaram, em sua maioria, estudos observacionais retrospectivos, os quais podem apresentar inúmeros riscos de viés. Além disso, não há informações suficientes sobre as estratégias de busca utilizadas para incluir os artigos nesta revisão. Considera-se, entretanto, que as evidências apresentadas pelos autores foram suficientes para embasar as discussões conduzidas pelos mesmos.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Nessa coorte retrospectiva os autores avaliaram a eficácia da hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina (AZT) no tratamento de pacientes com COVID-19 moderada e grave. Dos 377 pacientes incluídos no estudo, 297 receberam a terapia combinada de HCQ (200 mg três vezes ao dia) e AZT (500 mg por dia), 17 receberam apenas HCQ (200 mg três vezes ao dia) e 63 não receberam tratamento. Os pacientes tratados com HCQ e AZT eram mais jovens do que os pacientes tratados apenas com HCQ e os que não receberam tratamento (p = 0,018). Além disso, foram mais propensos a serem tratados com pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) (p = 0,021). Por outro lado, esses pacientes tiveram uma prevalência mais baixa de doença cardiovascular e cerebrovascular, quando comparado ao grupo controle (p = 0,038 e p = 0,003, respectivamente). A avaliação da mortalidade entre os três grupos demonstrou que os pacientes tratados com HCQ e AZT morreram menos do que os pacientes tratados apenas com HCQ e os que não receberam tratamento (teste log-rank p < 0,001). A análise de regressão de Cox univariável mostrou que a idade (HR 1,055, IC 95%: 1,038–1,072, p = 0,001), o uso de CPAP ou ventilação mecânica (HR 2,127, IC 95%: 1,526–2,966, p = 0,008), hipertensão (HR 2,010, IC 95%: 1,369–2,951, p = 0,001), doença cardiovascular (HR 1,600, IC 95%: 1,153–2,222, p = 0,005) e cerebrovascular prevalente (HR 1,886, IC 95%: 1,279–2,783, p = 0,001), doença pulmonar obstrutiva crônica (HR 1,697, IC 95%: 1,092–2,638, p = 0,019), proteína C-reativa (HR 2,646, IC 95%: 1,849–3,787, p = 0,001) e leucócitos acima da mediana (HR 1,438, IC 95%: 1,029–2,008, p = 0,033) foram associadas à morte. . Na análise de regressão de risco proporcional multivariável de Cox, idade (HR 1,057, IC 95%: 1,035–1,079, p < 0,001), ventilação mecânica/CPAP

(HR 2,726, IC 95%: 1,823–4,074, $p < 0,001$), proteína C-reativa acima da mediana (HR 2,191, IC 95%: 1,479–3,246, $p < 0,001$) foram diretamente associados à morte, enquanto o uso de HCQ e AZT (*vs.* nenhum tratamento) foi inversamente associado à morte (HR 0,265, IC 95%: 0,171–0,412, $p < 0,001$). Os autores concluíram que o tratamento combinado de HCQ e AZT apresentou menor taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19. No entanto, reiteram que é necessário confirmar esses achados em grandes estudos randomizados.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 09 de 11 critérios foram atendidos. Além das limitações inerentes a estudos retrospectivos, os autores não relataram fatores de confusão e/ou estratégias para lidar com eles. A inclusão de pacientes de um único centro também é uma limitação do estudo, uma vez que há uma limitação da extrapolação dos dados para a população local, devido a diferentes tratamentos não farmacológicos e estrutura entre os diferentes centros, o que poderia levar a diferentes desfechos ou magnitude de desfechos.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ARÁBIA SAUDITA*

De acordo com os autores deste artigo, durante a pandemia de COVID-19, a eficácia da combinação de hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina (AZC) vem sendo amplamente discutida. Sabe-se, contudo, que este tratamento pode causar muitos efeitos colaterais cardíacos graves, que fomentam a discussão sobre sua real utilidade no tratamento de pacientes com COVID-19. Neste sentido, o objetivo desta coorte retrospectiva foi descrever o efeito cardiovascular da HCQ e AZC por meio da análise dos eletrocardiogramas (ECG) realizados em pacientes com COVID-19. Para tal, os pesquisadores incluíram 118 pacientes marroquinos com diagnóstico de COVID-19, hospitalizados no Cheikh Khalifa International University Hospital, Casablanca, Marrocos entre 26 de março e 20 de abril de 2020. Todos os pacientes foram tratados com uma combinação de HCQ (200 mg 2x/dia) e AZC (500 mg no primeiro dia, seguidos de 250 mg 2x/dia), por um período de, pelo menos, 10 dias. Os pesquisadores estavam interessados em observar os efeitos dessa combinação nos exames de ECG dos 118 pacientes incluídos no estudo. O intervalo QTc prolongado foi definido como > 460 ms na pré-puberdade, > 450 ms em homens pós-púberes e > 470 ms em mulheres pós-púberes. Dos 118 pacientes incluídos, 52 eram do sexo feminino (44%) e 66 do sexo masculino (55,9%). A média de idade foi de 46 anos, com 10 pacientes menores de 18 anos, e extremos de 6 anos a 86 anos. 75 pacientes (63%) não tinham histórico médico específico, 33 pacientes (27,9%) eram hipertensos, 17 pacientes (14,4%) eram diabéticos, 8 pacientes (6,7%) tinham cardiopatia isquêmica, e três pacientes tiveram fibrilação atrial. O prolongamento do intervalo QT foi observado em 23 dos pacientes (19,5%) em tratamento e 18 (15,2%) apresentaram aumento do QTc em mais de 40 ms. Apenas 5 pacientes necessitaram de interrupção do tratamento. Os fatores associados ao prolongamento do QT foram sexo masculino (P valor 0,043), idade acima de 68 anos (p valor 0,09), comorbidade cardiovascular (p valor 0,013), escore de tisdale (que avalia o risco de prolongamento do intervalo QT em pacientes

hospitalizados) ≥11 ($p < 0,001$) e apresentar a forma grave da COVID-19 ($p < 0,001$). Bloqueio atrioventricular de primeiro grau foi observado em 2 pacientes. OS autores informaram que nenhum ritmo sério ou distúrbios de condução foram observados neste estudo. Como conclusão, os autores alertam que o prolongamento do intervalo QT é um risco real com a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina no tratamento de pacientes com COVID-19. Ainda, informam que, no contexto atual, é necessário selecionar pacientes com alto risco de distúrbios graves do ritmo cardíaco que requerem monitoramento mais frequente de ECG. Por fim, os autores defendem que o tratamento com HCQ e AZC deve ser interrompido se houver sinais alarmantes, como prolongamento do QTc além de 550 ms e o desenvolvimento de extrassístole ventricular ou torsade de ponta.[21]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 07 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: não há grupo controle. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a severidade da COVID-19: pacientes não graves (tipos leve e moderado) e pacientes graves (tipos grave e crítico), e todos foram submetidos à exposição de interesse. Não há informações sobre identificação de fatores de confusão, nem se estratégias para lidar com esses fatores foram utilizados nas análises conduzidas. Os autores não explicam o porquê do tempo de tratamento com HCQ e AZC ter sido de 10 dias, contudo, os ECG só terem sido realizados até o sexto dia após o tratamento. Dessa forma, o tempo de acompanhamento dos pacientes não parece ter sido longo o suficiente para se observar o desfecho de interesse.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

SÉRIE DE CASOS \ *ESPANHA*

Este artigo analisou o efeito do tratamento com hidroxicloroquina (HCQ) combinada ou não com azitromicina (AZI) no intervalo QTc, e no aparecimento de arritmias ventriculares em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2, que apresentavam critérios de alto risco de prolongamento do QTc, utilizando um dispositivo para monitoramento: KardiaMobile 6L. Um protocolo foi desenhado para minimizar as arritmias, incluindo precauções antes e durante o tratamento, tais como: a) revisar o uso concomitante de outras medicações que poderiam prolongar o QTc; b) corrigir alterações hidroeletrolíticas; c) evitar a bradicardia, e d) realizar monitoramento eletrocardiográfico mais frequente. Foi realizado um ECG basal no início e durante o seguimento aferidos pelo dispositivo KardiaMobile 6L, após 48 e 96 h do início do tratamento, ou ainda com maior frequência se o QTc fosse > 480 ms, se fosse observado um incremento > 60 ms, ou o paciente apresentasse sintomas com possibilidade de origem arrítmica. O próprio paciente realizava o registro, colocando o aparelho no joelho ou tornozelo esquerdo, após breve orientação da enfermeira, que de fora da sala gravava o ECG em *tablet* e transferia para o prontuário eletrônico. Eletrofisiologistas analisaram os prontuários e registraram os dados do ECG, da medida do QTc e das recomendações de tratamento, caso julgassem necessário. Quando houvesse falha no uso do dispositivo, um ECG era realizado. Nos meses de março e abril foram incluídos 78 pacientes no protocolo de acompanhamento (52 usaram HCQ-AZI). O intervalo QTc basal foi de 425 (400–447) ms, 48 (61,5%) apresentaram prolongamento do QTc em ECGs sucessivos; 18 (37,5%) no grupo de HCQ sozinho e 30 (62,5%) com HCQ-AZI. Não

foram encontradas diferenças significativas entre os pacientes com QTc prolongado e aqueles sem aumento. O prolongamento QTc mediano foi de 25,5 (16,8–57,5) ms, sem diferenças significativas entre os grupos com combinação de drogas e com HCQ sozinho (p = 0,38). A duração mediana do intervalo QTc durante o acompanhamento foi de 450 (436–462) ms. Dez pacientes (12,8%) tiveram prolongamento QTc significativo (aumento ≥ 60 ms ou QTc ≥ 500 ms): 4 (5,1%) com HCQ e 6 (7,7%) com HCQ-AZI, destes, 5 (6,4%) interromperam a medicação por esse motivo. Não foram observadas arritmias ventriculares sustentadas em nenhum dos pacientes, ou morte por origem arrítmica durante o seguimento. Doze pacientes (15,4%) necessitaram de ECG convencional por dificuldade de interpretação do registro ou impossibilidade de uso do aparelho por limitações de mobilidade. Os autores concluíram que o tratamento de pacientes admitidos com COVID-19 com HCQ e AZI é seguro, desde que sejam tomadas medidas para minimizar o risco arrítmico, incluindo o monitoramento ECG. O uso de dispositivos como o KardiaMobile 6L foi apontado como estratégia simples e útil para evitar efeitos pró-arrítmicos indesejados do tratamento.[22]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series* o estudo atendeu 8 de 10 critérios. Não ficou claro o critério de seleção dos pacientes do estudo, uma vez que 186 pacientes foram tratados com HCQ e apenas 78 foram incluídos no protocolo, e o critério de confirmação da COVID-19 não foi mencionado. Todos os pacientes receberam HCQ combinada ou não com AZI, desta forma, a ausência de grupo de comparação não permite inferir se o tratamento é seguro. O destaque do estudo foi testar o uso de um dispositivo móvel para monitorar os eventos adversos do tratamento e propor medidas corretivas no surgimento destes efeitos.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA

CORREÇÃO DE INFORMAÇÕES PUBLICADAS \ *BRASIL*

Trata-se de correções realizadas no artigo de Cavalcanti *et al.* que avaliou o uso isolado de hidroxicloroquina ou combinado à azitromicina para o tratamento da COVID-19. Dentre as várias correções feitas, que se referem a correções textuais, a principal se deve à inclusão da informação que foram incluídos pacientes que haviam feito uso prévio dos medicamentos avaliados, de tal forma que 9,3% dos participantes do estudo haviam feito uso de hidroxicloroquina e 36,1% tinham feito uso anterior de azitromicina. Os autores afirmam, no entanto, que o uso desses medicamentos ocorreu em 24-48h antes da admissão hospitalar e, após a data de 13 de maio, o uso desses medicamentos por mais de 24 horas se tornou um critério de exclusão. É digno de nota que o primeiro participante foi incluído em 29 de março, de tal forma que o ajuste no protocolo ocorreu mais de um mês e meio após o início do estudo. Os resultados permaneceram inalterados.[23]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não cabe a avaliação metodológica da correção de informações. A avaliação metodológica e todas as limitações do estudo foram avaliadas no informe 79, referente às buscas realizadas no dia 24 de Julho de 2020. À luz das novas informações fornecidas, deve-se apontar que a heterogeneidade do tratamento e inclusão dos pacientes com diferentes protocolos confere uma nova fonte de viés.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA, ZINCO

ESTUDO TRANSVERSAL \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA DA AMÉRICA

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo que buscou comparar os resultados clínicos de pacientes hospitalizados por COVID-19 que fizeram uso de hidroxicloroquina e azitromicina mais sulfato de zinco versus hidroxicloroquina e azitromicina apenas. Para isso, foram coletados dados dos prontuários médicos de todos os pacientes com datas de admissão variando de 2 de março de 2020 a 11 de abril de 2020. O estudo incluiu pacientes internados em qualquer um dos quatro hospitais da NYU Langone Health Hospitals (NYULH), na cidade de Nova York. Os pacientes que receberam sulfato de zinco além de hidroxicloroquina e azitromicina (n = 411) e pacientes que receberam hidroxicloroquina e azitromicina isoladamente (n = 521) não diferiram em idade, raça, sexo, uso de tabaco ou comorbidades relevantes. Na análise univariada, a adição de sulfato de zinco à hidroxicloroquina e azitromicina não foi associada a uma diminuição no tempo de internação hospitalar (6 (4–9) *vs.* 6 (3–9) dias, p = 0,646), duração da ventilação mecânica (5 (3–8) *vs.* 5 (3–9) dias, p = 0,667), taxa máxima de fluxo de oxigênio (6 (3–15) *vs.* 6 (3–15) L/min, p = 0,679), taxa média de fluxo de oxigênio (3,05 (2,1–6,3) *vs.* 3,5 (2,5–7,5) L/min, p = 0,082), fração média de oxigênio inspirado (61,52 ± 32,03 *vs.* 65,26 ± 34,48, p = 0,402) ou fração máxima de oxigênio inspirado (74,94 ± 35,75 *vs.* 71,98 ± 3 35,85, p = 0,538) durante a hospitalização. Na análise bivariada, a adição de sulfato de zinco foi associada à redução da mortalidade ou transição para unidade de cuidados paliativos (OR 0,511, IC 95% 0,359–0,726, p < 0,0001), necessidade de UTI (OR 0,545, IC 95% 0,362–0,821, p = 0,004) e necessidade de ventilação (OR 0,562, IC 95% 0,354–0,891, p = 0,014). No entanto, após a exclusão de todos os pacientes não críticos que foram internados na UTI, o sulfato de zinco não estava mais associado à redução da mortalidade, indicando que essa associação foi mais eficaz em pacientes que não receberam cuidados na UTI (OR 0,492, IC 95% 0,303–0,799, p = 0,004). Ao realizar uma regressão logística para contabilizar somente o período de tempo em que a adição de sulfato de zinco à hidroxicloroquina mais azitromicina passou a ser utilizada na NYULH, ainda foi observada uma associação para a probabilidade de alta para casa (OR ajustado 1,53, IC 95% 1,12–2,09, p = 0,008) e diminuição da mortalidade ou transição para unidade de tratamento paliativo (OR ajustado 0,559, IC 95% 0,385–0,811, p = 0,002), no entanto, as outras associações (necessidade de UTI ou ventilação mecânica) não eram mais significativas. Os autores concluem que estudo fornece a primeira evidência *in vivo* de que o sulfato de zinco pode desempenhar um papel no manejo terapêutico para COVID-19[24]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6 de 8 critérios foram contemplados. Como limitações, aponta-se que os autores não consideraram fatores de confusão e, por isso, não adotaram nenhuma estratégia para lidar com estes. Além disso, os autores afirmam que não podem precisar o momento em que os pacientes incluídos no estudo iniciaram a terapia com hidroxicloroquina, azitromicina e zinco e se foram iniciados como uma terapia combinada ou não. Além disso, os participantes foram identificados com base nos medicamentos solicitados para dispensação pela farmácia hospitalar, em vez da administração confirmada, o que pode enviesar os resultados no sentido de favorecer o equilíbrio entre os dois grupos.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

HIDROXICLOROQUINA, CLOROQUINA, PLASMA CONVALESCENTE E REMDESIVIR

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA E ARÁBIA SAUDITA*

Trata-se de uma revisão da literatura científica, na qual os pesquisadores procuraram comparar as características biológicas, moleculares, farmacológicas e clínicas de três modalidades diferentes de tratamento para infecções por SARS-COV-2: cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ), plasma convalescente (PC) e remdesivir (RDV). Para tal, buscas foram realizadas em bases de dados como Web of Science, Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, Scopus e Google Scholar, além da base de registro de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov, no intuito de selecionar artigos onde esses medicamentos foram utilizados como tratamento específico para COVID-19. Os autores informaram que até 30 de julho de 2020, 36.640 documentos publicados foram inicialmente identificados. Destes, foram examinado 672 artigos publicados e ensaios clínicos. Finalmente, foram identificados 17 artigos originais publicados e ensaios clínicos relevantes: 05 para CQ e/ou HCQ (*n* total de 220 pacientes), 07 para terapia com PC (*n* total de = 398 pacientes) e 05 estudos com o RDV (*n* total de 1781 pacientes). Como observações, os autores destacaram que todas as três modalidades de tratamento têm características favoráveis e desfavoráveis, mas nenhuma mostrou evidências claras de benefício para doença ambulatorial precoce ou profilaxia contra a COVID-19. Com base nos dados atuais disponíveis, a terapia com PC parece mostrar vantagens clínicas para uso em pacientes internados com COVID-19. Por fim, os autores sugerem que, no futuro, os ensaios clínicos randomizados controlados e randomizados em andamento poderão esclarecer ainda mais a eficácia comparativa e a segurança dessas três classes de tratamento, para determinar conclusivamente quem tratar com qual medicamento e quando tratá-lo.[25]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, observa-se que, embora tenha sido apresentada uma vasta revisão sobre o tema de interesse, os autores não descreveram detalhadamente as estratégias de busca utilizadas para selecionar os artigos incluídos nesta revisão. Dessa forma, não é possível avaliar as referências apresentadas são suficientemente representativas.

HIDROXICLOROQUINA, RITONAVIR, LOPINAVIR, ARBIDOL, IFN-α2B, HEPARINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *BRASIL*

O objetivo desta revisão foi avaliar os efeitos de tratamentos medicamentosos para infecções por coronavírus. Foi realizada uma revisão sistemática rápida, as bases pesquisadas foram MEDLINE, EMBASE, Cochrane, BVS, Global Index Medicus, Medrix, bioRxiv, Clinicaltrials.gov e International Clinical Trials Registry Platform. Os critérios de inclusão foram: revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, casos-controles, e séries de casos que avaliaram o tratamento contra infecção por qualquer tipo de coronavírus humano. Estudos com dados incompletos, sobrepostos,

capítulos de livro, cartas ao editor, pôsteres, editoriais, modelagens, diretrizes ou guias de países, estudos realizados em animais ou in sílico foram excluídos. As buscas foram atualizadas até 21 de abril de 2020. Após aplicação dos critérios, 36 estudos foram selecionados, 26 direcionados ao SARS-CoV-2. Dois ECR com 180 participantes foram incluídos na metanálise, não houve diferença significativa na probabilidade de negativação da carga viral por RT-PCR entre o grupo HCQ e o grupo que recebeu tratamento convencional (RR = 0,94; IC 95%: 0,78 a 1,13; I_2 = 0%). Dois ensaios clínicos e uma série de casos que relataram tratamentos com Lopinavir/ritonavir, o Arbidol (umifenovir) e interferon-α2b, a negativação da carga viral foi maior no grupo sem tratamento. Lopinavir/ritonavir foi associado a menor tempo de hospitalização quando comparado ao grupo de tratamento padrão. Quanto aos imunomoduladores, a depuração viral foi de 8 dias (IQR: 5,5–15,5) entre o grupo que recebeu interferon-α2b nebulizado e 6,5 dias (IQR: 3,0–10,0) para o grupo que recebeu interferon associado com arbidol, e de 10 dias (IQR: 4,5–19,5) no grupo que recebeu apenas arbidol. Sobre o uso de anticoagulantes, houve melhora no índice de oxigenação antes e depois de 72 horas de tratamento. Outro estudo com heparina indicou que houve melhora da disfunção de coagulação, e que a heparina tem efeitos anti-inflamatórios e pode ser utilizada como tratamento para COVID-19. Os corticoides reduziram o tempo para melhora dos sintomas, embora outro estudo tenha apontado maior mortalidade no grupo tratado. Os autores concluíram que as evidências científicas disponíveis sobre o tratamento medicamentoso são preliminares, e resultam de estudos de baixa qualidade. Os autores reforçaram que mais pesquisas com métodos adequados e sujeitos à revisão científica por pares são necessárias.[26]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews* o artigo contemplou 15 de 16 critérios. A única limitação observada foi a não apresentação de estudos lidos e excluídos..

IODOPOVIDONA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *KUALA LUMPUR*

O objetivo deste estudo foi avaliar a capacidade do gargarejo para eliminar o SARS-CoV-2 na orofaringe e nasofaringe. Para isso, foi conduzido um estudo piloto, aberto, randomizado, paralelo que comparou o efeito de 30 segundos de gargarejo 3 x/d durante 7 dias na depuração viral de SARS-CoV-2 entre pacientes com COVID-19 em um hospital terciário em Kuala Lumpur. Este estudo está registrado na plataforma clinictrial.gov sob n° NCT04410159. O progresso foi monitorado por dia (4, 6 e 12) por RT-PCR (valor Ct), diário de sintomas, bem como observações clínicas. Assim, cinco pacientes confirmados com COVID-19 leve, foram recrutados para cada braço. Quatro grupos experimentas foram avaliados: Grupo A: gargarejo com Iodopovidona a 1% (PVP); Grupo B: gargarejo com listerine®; Grupo C: Gargarejo com água de torneira e; Grupo D: nenhuma intervenção (controle). A faixa etária dos participantes nos quatro grupos foi de 22 a 56 anos e a maioria era do sexo masculino. A depuração viral foi alcançada no dia 6 em 100%, 80%, 20% e 0% para 1% de PVP, listerine®, água da torneira e grupo de controle, respectivamente. A análise do grupo PVP versus grupo controle mostrou valor *p*

significativo para comparação dos resultados de PCR no Dia 4 (p = 0,048), dia 6 (p = 0.008) e dia 12 (p = 0,048). Os autores concluem que este estudo preliminar mostrou que gargarejos com 1% de PVP e listerine® apresentam grande potencial para fazer parte do tratamento e manejo de pacientes com COVID-19 leve. Estudos maiores são necessários para determinar o benefício do gargarejo em diferentes estágios de pacientes com COVID-19.[27]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés baixo a moderado. 1. Geração da sequência aleatória Embaralhamento de cartões ou envelopes; (baixo risco de viés); 2. Ocultação de alocação: Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados. (baixo risco de viés); 3. Cegamento de participantes e profissionais: estudo não cego e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento (alto risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: informação insuficiente sobre as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: Não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo não está disponível, contudo, todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: os grupos eram muito variáveis entre si e o tamanho amostral é muito baixo (alto risco de viés).

IVERMECTINA, DEXAMETASONA, ENOXAPARINA E ASPIRINA

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ ARGENTINA

Neste ensaio clínico unicêntrico e não randomizado, os pesquisadores procuraram avaliar a segurança e eficácia de um protocolo de tratamento composto por ivermectina, dexametasona, enoxaparina e aspirina (Protocolo IDEA), em pacientes com COVID-19 leve, moderada e grave. Para tal, 167 pacientes com COVID-19 confirmada por RT-PCR foram incluídos no estudo, entre maio e julho de 2020. Os sintomas da COVID-19 desses pacientes foram classificados como leves ou graves. Em seguida a severidade da COVID-19 foi classificada em estágios: leve (apenas sintomas leves e nenhum sinal clínico de pneumonia viral), moderado (3 sintomas graves ou 2 sintomas graves e 2 leves, e sinais clínicos de pneumonia viral), ou grave (4 sintomas graves ou 3 sintomas graves e não menos do que 2 sintomas leves, mais sinais clínicos de pneumonia viral bilateral). Os tratamentos foram administrados de acordo com os estágios da COVID-19 de cada paciente; para os pacientes com Covid-19 leve, foi administrada solução oral de ivermectina (28 mg nos dias 0 e 7) + aspirina (250 mg/dia por 30 dias). Pacientes com COVID-19 moderada receberam ivermectina (36 mg nos dias 0 e 7) + dexametasona (injeções diárias de 4 mg) + aspirina (250 mg/dia por 30 dias) e baixo fluxo de oxigênio. Por fim, pacientes com COVID-19 grave foram tratados com ivermectina (48 mg via cânula gástrica, nos dias 0 e 7) + dexametasona (injeções diárias de 4 mg) + enoxaparina (100 UI/kg/dia) e ventilação mecânica. Pacientes com COVID-19 leve foram tratados em casa, após receberem a medicação no hospital,

e foram acompanhados remotamente por telefone. Os desfechos avaliados foram a porcentagem de pacientes que progridem de estágios leves para moderados ou graves da doença, e a taxa de mortalidade no dia 30 após início do tratamento. Como resultados, os autores informaram que idade média dos 167 pacientes incluídos foi de 55,7 anos, 48,5% eram do sexo feminino e 51,5% do masculino; 135 foram classificados com COVID-19 leve e 32 com COVID-19 moderada a grave. Nenhum paciente com sintomas leves precisou ser hospitalizado. Apenas um paciente morreu (0,59% de todos os pacientes incluídos *vs.* 2,1% da mortalidade geral por COVID-19 na Argentina; 3,1% dos pacientes hospitalizados *vs.* 26,8% de mortalidade nos dados publicados). Como conclusão *od autores* alegam que o protocolo IDEA parece ser uma alternativa útil para prevenir a progressão da COVID-19 quando aplicado a casos leves, e para diminuir a mortalidade em pacientes em todos os estágios da doença com uma relação risco-benefício favorável.[28]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental Studies)*, 2 de 9 critérios foram atendidos. A principal limitação do estudo é não possuir um grupo controle para comparação dos desfechos de interesse. Não há informação sobre as características basais dos pacientes, nem informação sobre quais avaliações clínicas e laboratoriais foram feitas antes de após a exposição. Não foi informado se o acompanhamento dos pacientes foi completo, nem se houve diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento. Os desfechos dos pacientes não foram medidos da mesma forma, nem de forma confiável; os pacientes com COVID-19 leve foram acompanhados por telefone, o que pode gerar viés de aferição. Os métodos/programas estatísticos utilizados não foram descritos, dessa forma, não é possível avaliar se um método apropriado foi utilizado. As informações sobre as posologias utilizadas foram incompletas. Por fim, recomenda-se cautela na interpretação dos achados deste estudo.

LOPINAVIR, RITONAVIR, UMIFENOVIR, REMDESIVIR, INTERFERON BETA-1B, HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *REINO UNIDO*

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, cujo objetivo principal foi identificar estudos relativos ao uso de antivirais em pacientes com COVID-19. Após adoção das estratégias de busca, e dos critérios de inclusão e exclusão um total de 16 estudos foram incluídos nesta revisão. Os principais temas que surgiram após a extração de dados e a síntese narrativa foram: o uso de antivirais, apenas (como lopinavir, umifenovir e remdesivir), o uso de lopinavir-ritonavir junto a outros tratamentos e o uso de outros antivirais em combinação com outros tratamentos. Cao e colegas demonstraram através de um ensaio clínico randomizado, controlado e aberto, que a mortalidade de 28 dias foi menor no grupo de lopinavir-ritonavir do que na população de tratamento padrão, bem como o grupo de lopinavir-ritonavir teve uma estada mais curta na unidade de terapia intensiva do que aqueles no grupo de tratamento padrão (mediana = 6 dias *vs.* 11 dias). Yueping e colaboradores conduziram um ensaio clínico randomizado envolvendo 86 pacientes, no qual o primeiro braço recebeu lopinavir e ritonavir

e o segundo braço recebeu umifenovir por 7 a 14 dias. Este estudo descobriu que a monoterapia com lopinavir-ritonavir ou umifenovir não teve qualquer impacto na redução do tempo de conversão de ácido nucleico positivo para negativo em amostras respiratórias dos pacientes infectados. Uma estratégia de tratamento importante foi o uso de lopinavir-ritonavir em combinação com interferons. Um estudo multicêntrico, prospectivo, aberto e randomizado de fase 2 por Hung e colegas comparou o uso de lopinavir-ritonavir à combinação de lopinavir-ritonavir com ribavirina e injeções subcutâneas de interferon beta-1b (3 doses em dias alternados) por 14 dias. Os resultados demonstraram que os pacientes que receberam o tratamento de combinação tiveram um tempo menor desde o início do tratamento até obter esfregaços nasofaríngeos negativos. Outro medicamento usado em combinação com lopinavir-ritonavir é a hidroxicloroquina. Um estudo retrospectivo de Colaneri e colaboradores usou lopinavir-ritonavir em combinação com hidroxicloroquina (200 mg 2x/dia) e descobriu que os pacientes que receberam tratamento antiviral junto com hidroxicloroquina tiveram menor chance de alta em comparação com aqueles que não receberam tratamento antiviral. Os outros artigos avaliados trataram-se de estudos observacionais retrospectivos e prospectivos, com diversas limitações e fatores de confundimento que podem gerar viés na interpretação dos resultados. Concluindo, o uso de antivirais em combinação com outros tratamentos tem potencial, no entanto, outros ensaios clínicos randomizados com tamanhos amostrais maiores são necessários para identificar os melhores candidatos a serem utilizados em tratamentos combinados para COVID-19.[29]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou 05 de 16 critérios. Três critérios não foram aplicáveis pois não houve metanálise. Alguns pontos negativos podem ser ressaltados: as perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão não incluíram todos os componentes do acrônimo PICOS; a seleção dos estudos e a extração dos dados não foi feita em duplicata; os autores não apresentaram uma lista de estudos excluídos; não foram descritos com detalhes os estudos incluídos na revisão; os autores não relataram os possíveis riscos de viés dos estudos incluídos, nem como eles podem ter influenciado na discussão e interpretação dos resultados; os investigadores não reportaram a fonte de financiamento dos estudos; não foi fornecida uma explicação satisfatória para as possíveis heterogeneidades observadas nos resultados da revisão.

METFORMINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *MALÁSIA E REINO UNIDO*

O estudo teve como objetivo explorar a associação entre o uso de metformina e os resultados clínicos em pacientes com COVID-19 por meio de metanálise. Foram pesquisadas as bases PubMed, Scopus, Goggle Scholar, medRxiv até 8 de agosto de 2020, usando as seguintes palavras-chave "COVID-19" ou "SARS-CoV-2" ou "síndrome respiratória aguda grave" "coronavírus 2"e "metformina" ou "biguanida". Foram incluídos estudos de coorte ou caso-controle que incluíram pacientes com COVID-19 confirmada e com dados disponíveis para comparar o risco de mortalidade entre usuários de metformina e não usuários de metformina em análises ajustadas. O desfecho de interesse foi a

estimativa de mortalidade ajustada. Dos 202 estudos potenciais, 5 estudos foram incluídos de acordo com os critérios de elegibilidade, com um total de 8.121 pacientes hospitalizados por COVID-19 incluídos para metanálise. A análise combinada revelou uma probabilidade significativamente reduzida de mortalidade com o uso de metformina (OR combinada = 0,62; IC de 95% 0,43–0,89) em comparação com o não uso de metformina em pacientes com diabetes e COVID-19. Uma vez que a metanálise incluiu um número total bastante grande de pacientes com COVID-19 de cinco estudos, dos quais 4 são estudos em grande escala que se ajustaram extensivamente para vários fatores de confusão em potencial, os resultados podem ser considerados confiáveis. A metanálise de cinco estudos observacionais com 1.282 pacientes relatou chances reduzidas de morte com o uso de metformina (OR agrupado = 0,59; IC de 95% 0,43–0,79). Algo parecido com o que já havia sido reportado em outra metanálise, na qual já havia sido demonstrado o potencial da metformina para benefícios de mortalidade em pacientes com sepse e diabetes. Apesar das limitações do estudo, os autores concluíram que a análise forneceu um sinal bastante forte para redirecionar a metformina para o tratamento de COVID-19 com o objetivo de reduzir o risco de mortalidade. No entanto, reforçam a necessidade de estudos prospectivos para subsidiar esses achados.[30]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o artigo contempla 12 de 15 critérios. Não está claro se a extração dos dados foi conduzida em duplicata; os autores não forneceram uma lista com justificativa dos estudos excluídos; e também não mencionam fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão e metanálise.

METILPREDNISOLONA, PREDNISONA, HIDROCORTISONA E DEXAMETASONA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo que teve como objetivo avaliar o efeito dos corticosteroides em pacientes hospitalizados devido à pneumonia por COVID-19, complicada por insuficiência respiratória hipoxêmica aguda (IRHA). Para tal, 265 pacientes admitidos consecutivamente em enfermarias, entre 16 de março de 2020 a 30 de abril de 2020, com pneumonia por COVID-19 confirmada por RT-PCR, foram selecionados. Desses, 205 pacientes que desenvolveram IRHA foram incluídos na análise final do estudo. A data do acompanhamento final dos pacientes foi 10 de maio de 2020. Dos 205 pacientes, 60 (29,27%) pacientes receberam corticosteroide sistêmico e 145 (70,73%) pacientes não receberam. Os pacientes tratados com corticosteroides receberam metilprednisolona (*n* = 29, 48,33%), prednisona (*n* = 10, 16,67%), hidrocortisona (*n* = 1, 1,67%) e dexametasona (*n* = 20, 33,33 %). O tratamento foi iniciado em uma mediana de 2 dias (IQR, 1–5) após a admissão, com uma dose mediana ou equivalente de 80 mg por dia (IQR, 60–107) de metilprednisolona (equivalente a 12 (IQR, 9–16) mg de dexametasona) por uma duração média de 5 dias (IQR, 4–7). O desfecho primário avaliado foi composto por taxa de transferência para UTI, intubação ou mortalidade intra-hospitalar. A idade média de toda a coorte foi de 57,61 ± 15,86 anos, 153 (74,63%) pacientes eram

do sexo masculino e 149 (73,04%) pacientes eram de etnia/raça hispânica. As comorbidades mais comuns foram hipertensão (103, 50,24%), obesidade (84, 42%) e diabetes (83, 40,49%). No momento da análise, 14 pacientes (de 205) ainda estavam internados no hospital. Treze pacientes (22,41%) desenvolveram um desfecho primário composto na coorte de corticosteroides *vs.* 54 (37,5%) pacientes na coorte dos não tratados com corticosteroides (p = 0,039). A razão de risco ajustada (HR) para o desenvolvimento do desfecho primário composto foi de 0,15 (IC 95%, 0,07–0,33; p <0,001). A taxa de risco ajustada para transferência para UTI foi de 0,16 (IC de 95%, 0,07 a 0,34; p <0,001), para a intubação foi de 0,31 (IC de 95%, 0,14 a 0,70; p = 0,005), e para a morte foi de 0,53 (IC de 95%, 0,22 a 1,31; p = 0,172). A taxa de risco ajustada para o desfecho composto de morte ou intubação foi de 0,31 (IC 95%, 0,15 a 0,66; p = 0,002), e para alta foi 3,65 (IC 95%, 2,20 a 6,06; p <0,001). A coorte de corticosteroides teve aumento de SpO_2/FiO_2 ao longo do tempo, em comparação com a coorte dos não tratados com corticosteroides, que apresentou redução de SpO_2/FiO_2 ao longo do tempo. Como conclusão, os autores descreveram que, entre os pacientes hospitalizados em enfermaria geral, com pneumonia por COVID-19 complicada por IRHA, o tratamento com corticosteroide foi associado a um risco significativamente menor do desfecho primário composto por transferência para UTI, intubação ou morte intra-hospitalar, composição de intubação ou morte e componentes individuais do desfecho primário. Alertam, por fim, que, dado o desenho observacional, o estudo deve ser interpretado com cautela devido ao potencial viés e confundidores residuais.[31]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. Um critério não foi aplicável pois não houve perda de seguimento dos participantes. Como limitações do estudo, os próprios autores reconhecem que a maioria dos pacientes era hispânica, o que pode limitar a generalização dos resultados para outras populações de pacientes; existe a possibilidade de imprecisões na documentação das variáveis a partir ??dos registros eletrônicos de saúde dos pacientes; devido à falta de dados para marcadores inflamatórios, uma análise ajustada com essas variáveis ??não foi possível; por fim, não foi possível coletar dados sobre efeitos colaterais, como infecção secundária sobreposta e hiperglicemia.

OSELTAMIVIR, LOPINAVIR/RITONAVIR, RIBAVIRINA E HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ IRÃ

Neste estudo transversal, os autores avaliaram os pacientes hospitalizados com COVID-19 no período de 30 de janeiro a 05 de abril, em um hospital de referência em Teerã, Irã. Um total de 459 pacientes foi incluído no estudo. Destes, 396 receberam alta e 63 faleceram. A idade média do grupo dos pacientes que faleceram foi significativamente maior em comparação com o grupo que recebeu alta (70,58 ± 10,66 *vs.* 60,39 ± 11,47; p < 0,001). Comorbidades como diabetes (p = 0,018), câncer (p = 0,008), doença renal crônica (p = 0,002), índice de massa corporal superior a 35 (p = 0,0003) foram maiores nos pacientes que faleceram do que nos que receberam alta. Os

pacientes foram tratados com oseltamivir (53,8%), lopinavir/ritonavir (79,1%), ribavirina (5,4%) e hidroxicloroquina (93,0%), no entanto apenas o tratamento com hidroxicloroquina apresentou diferença entre os pacientes que receberam alta (94,2%) e os que faleceram (85,7%), p = 0,028. O histórico de uso de estatinas foi mais comum no grupo que recebeu alta (p = 0,002), enquanto não houve diferença significativa no histórico do uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor da angiotensina, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, aspirina e/ou esteroides, e na vacinação contra a gripe no ano anterior. A regressão multivariável demonstrou chances crescentes de morte relacionada com a idade (*odds ratio* (OR) = 1,055, p = 0,002), valores de proteína C reativa (OR = 2,915, p < 0,001), creatinina (OR = 1,740, p = 0,023), contagem de linfócitos (OR = 0,999, p = 0,008) e concentração de magnésio (OR = 0,032, p < 0,001) na admissão. Os autores concluíram que pacientes com idade mais avançada e maior índice de massa corporal, com linfopenia, hipomagnesemia, proteína C-reativa elevada e/ou creatinina elevada na admissão apresentam maior risco de mortalidade por COVID-19.[32]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6 de 8 critérios foram contemplados. Além das limitações inerentes deste tipo de estudo, os autores não mencionaram fatores de confusão e/ou estratégias para lidar com eles. Além disso, a avaliação de centro único é outra limitação do estudo.

PLASMA CONVALESCENTE

COORTE PROSPECTIVA \ *ISRAEL*

Nesta coorte prospectiva, os pesquisadores avaliaram a eficácia do tratamento com plasma convalescente (PC) em pacientes com COVID-19 moderada e grave, associando os desfechos clínicos observados com as concentrações de Imunoglobulina G (IgG), contra a proteína spike S1 do SARS CoV-2, no plasma infundido. Para tal, os pesquisadores avaliaram os dados de 49 pacientes com COVID-19 moderada e grave, confirmada por RT-PCR, e que receberam tratamento com PC entre 6 de abril de 2020 e 2 de maio de 2020. O desfecho primário de interesse foi a taxa de melhora no dia 14 após a administração do PC. A melhora foi definida como paciente vivo, sem necessidade de ventilação mecânica, mudança na severidade da COVID-19, ou recuperação da COVID-19. Os autores informaram que as concentrações de anticorpos IgG e os títulos de anticorpos neutralizantes não eram conhecidos no momento da administração do PC e foram medidos posteriormente. Após a quantificação dessas concentrações, o desfecho de interesse foi comparado entre os pacientes que receberam concentração média de anticorpos ≤ 4,0 com aqueles que receberam concentrações de anticorpos > 4,0. Como resultados, os autores informaram que, dos 49 pacientes incluídos nesta coorte, 35 (71,4%) eram do sexo masculino. A mediana de idade foi de 64,0 anos (IQR 50,5- 76,0). Cerca de um terço dos pacientes tinha diabetes e hipertensão. Onze (22,4%) apresentavam doença moderada, 38 (77,6%) doença grave, e 28 estavam ventilados. No dia 14, 24 (49,0%) pacientes melhoraram, 9 (18,4%) morreram e 13 (26,5%) foram ventilados. Foi informado que 14/98 (14,3%) unidades de PC apresentavam concentrações de IgG < 1,1, e que em 60 unidades (61,2%) essas concentrações

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

eram ≤ 4,0. A concentração de IgG e o título de anticorpos neutralizantes foram correlacionados (0,85 $p < 0,001$). Em pacientes que receberam concentrações de anticorpos ≤ 4, 11/30 (36,7%) pacientes melhorou versus 13/19 (68,4%) pacientes que receberam concentrações > 4,0 (Odds Ratio (OR) 0,267 [IC95% 0,079- 0,905], $p = 0,030$). Para os pacientes diagnosticados em menos de 10 dias antes do tratamento com PC, 4/14 (22,4%) pacientes que receberam concentrações ≤ 4 melhoraram, em comparação com 6/7 (85,7%)pacientes que receberam concentrações de anticorpos > 4,0, (OR 0,048 [IC95%, 0,004- 0,520], $p = 0,007$). Não foram relatados eventos adversos graves após administração do PC. Os autores concluem que o tratamento com PC com concentrações mais elevadas de IgG contra a proteína spike S1 do SARS Cov-2 pode beneficiar pacientes com COVID-19 moderada e grave. Destacam, ainda, que os resultados desta coorte enfatizam a importância de quantificar as concentrações de anticorpos no PC antes da transfusão para garantir uma concentração adequada de anticorpos. Por fim, defendem que mais estudos randomizados e controlados são necessários para estabelecer o papel do PC no tratamento da COVID 19.[33]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 07 de 11 critérios foram atendidos. A principal limitação observada é que o estudo carece de um grupo controle, o que limita a avaliação da eficácia do tratamento com plasma convalescente. Embora o tempo de seguimento tenha sido descrito (14 dias), é possível que ele não tenha sido longo o suficiente para permitir uma avaliação mais assertiva dos desfechos, como por exemplo, a taxa de mortalidade. Alguns pacientes desta coorte foram tratados com outros medicamentos, como a hidroxicloroquina, e o efeito desses tratamentos sobre os desfechos avaliados não foi considerado, o que pode prejudicar a capacidade dos autores em separar o real valor do tratamento com PC das outras intervenções. Os próprios autores reconhecem que o número de pacientes incluídos neste estudo foi pequeno ($n = 49$). Em adição, como a inclusão foi por meio de um programa compassivo, houve heterogeneidade em relação à gravidade da COVID-9, duração da doença e no padrão de atendimento prestado em diferentes centros médicos. Por fim, não é possível descartar a possibilidade de viés de seleção dos médicos, ao encaminhar pacientes para um programa de uso compassivo, sem critérios estritos de elegibilidade para o tratamento com PC. Portanto, informa-se que o verdadeiro valor do tratamento com plasma convalescente pode estar subestimado neste artigo.

PLASMA CONVALESCENTE

COORTE PROSPECTIVA \ *IRAQUE*

Nessa coorte prospectiva os autores avaliaram 49 pacientes com COVID-19 em estado crítico. A terapia com plasma convalescente (PC) foi administrada em 21 pacientes enquanto os outros 28 permaneceram sob cuidados padrões. Dentre os pacientes que receberam PC, um caso desenvolveu vermelhidão da pele e leve coceira, mas melhorou após tomar anti-histamínico. O tempo de recuperação da doença crítica no grupo PC foi de 4,52 (± 2,3) dias enquanto no grupo controle

foi de 8,45 (± 1,8) dias ($p < 0,01$). A duração da infecção por COVID-19 no grupo PC foi de 19,3 (± 6,9) dias e no grupo controle foi de 23,42 (± 6,4) dias ($p < 0,05$). As taxas de IgM e IgG no dia 0 em ambos os grupos eram semelhantes. No entanto, na avaliação com 3 dias observou-se valores muito superiores nos grupos que receberam PC ($p < 0,05$). A taxa de mortalidade no grupo PC foi muito menor do que no grupo controle. Apenas 01/21 (4,8%) paciente no grupo com PC morreu versus 8/28 (28,5%) no grupo controle ($p < 0,05$). No dia da administração do PC, apenas 14,9% dos pacientes eram fracamente positivos para IgG de SARS-CoV-2, enquanto o resto foi negativo; no entanto, no dia 3, nenhum paciente foi negativo para IgG de SARS-CoV-2, 9,52% foram fracamente positivos, 38,1% moderadamente positivo e 52,38% fortemente positivo ($p < 0,05$). Para IgM, apenas 19% foram positivos no dia 0 versus 100% positivos no dia 3 ($p < 0,05$). Os autores concluíram que a terapia com PC reduz a mortalidade, morbidez e acelera a recuperação de pacientes em estado crítico de COVID-19. E que esses achados devem encorajar mais pesquisar com essa tecnologia com um número maior de pacientes.[34]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Além das limitações inerentes ao tipo do estudo, os autores não identificaram fatores de confusão e nem mencionaram se houveram estratégias para lidar com eles. Outras limitações do estudo são o pequeno tamanho amostral e a realização em um único centro de pesquisa. Vale ressaltar que este estudo ainda não foi avaliado por pares.

PLASMA CONVALESCENTE

ESTUDO DE CASO-CONTROLE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA DA AMÉRICA*

Anticorpos específicos de pessoas recuperadas de uma infecção viral são frequentemente a primeira terapia disponível para uma doença infecciosa emergente. Diante deste contexto, os autores realizaram um estudo retrospectivo que avaliou a eficácia da terapia de plasma convalescente (PC) em 39 pacientes com COVID-19 grave ou com risco de vida no Hospital Mount Sinai na cidade de Nova York. A idade média dos pacientes que receberam plasma convalescente foi de 55 anos. No dia da transfusão, a maioria dos pacientes que receberam plasma convalescente (34 pacientes; 87%) necessitou de suplementação de oxigênio não invasiva, e quatro pacientes (10%) foram ventilados mecanicamente no momento da transfusão. Cabe ressaltar que os receptores de plasma convalescente foram retrospectivamente combinados com pacientes controle (sem PC) que foram internados durante o mesmo período. Os resultados do estudo demonstraram que no dia 14, as condições clínicas pioraram em 17,9% dos pacientes que receberam PC e em 28,2% dos pacientes do grupo controle ($p = 0,025$). No final do estudo, 12,8% dos receptores de PC e 24,4% dos pacientes controle 1:4 pareados morreram. No geral, a probabilidade de sobrevivência foi maior em receptores de PC do que em controles. Ao ajustar os dados para covariáveis adicionais, incluindo ventilação mecânica, corticosteroides, azitromicina, antivirais intervencionistas e inibidores de IL-6, o PC permaneceu significativamente associado à melhora da sobrevida (HR, 0,31; IC 95%, 0,12–0,82; teste do qui-quadrado, $p = 0,018$). Os autores concluem, portante, que esses resultados sugerem, mas não

confirmam um benefício do PC em pacientes não intubados, aqueles com menos de uma semana de sintomas e aqueles que também que receberam anticoagulação terapêutica.[35]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies*, o estudo atendeu 10/10 critérios. Os principais pontos negativos encontrados estão relacionados ao desenho retrospectivo do estudo e ao espaço amostral pequeno. Portanto, para que os achados neste artigo possam ser confirmados, são necessários ensaios clínicos controlados e randomizados, com uma quantidade de participantes maior.

REMDESIVIR, UMIFENOVIR, FAVIPIRAVIR E LOPINAVIR/ RITONAVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *CHILE*

Nessa revisão sistemática com metanálise os autores objetivaram avaliar a eficácia e segurança de antivirais no tratamento da COVID-19. A pesquisa bibliográfica foi realizada em cinco bases de dados (Pubmed, Embase, Cochrane, Litcovid e Medrxiv) e retornou 14 artigos que atenderam aos critérios de inclusão do estudo. Cinco estudos relataram eventos adversos decorrentes do uso de umifenovir, favipiravir, lopinavir/ritonavir e remdesivir. Os relatos mais frequentes foram de função hepática anormal, insuficiência renal aguda e desconforto abdominal. Na metanálise com quatro ensaios clínicos randomizados que compararam o uso de antivirais *vs.* placebo ou tratamento padrão, não houve diferença significativa na melhora clínica no dia 7 e 28 (RR 1,09 IC 95%: 0,55 a 2,15, p = 0,80) (RR 1,13 IC 95%: 0,99 a 1,29, p = 0,08), respectivamente. A melhora no dia 14 foi observada entre os casos tratados com antivirais em comparação com o controle (RR 1,24 IC 95%: 1,00 a 1,53, p = 0,05). O resultado relacionado à mortalidade em 28 dias não foi estatisticamente significativo entre os casos e controles (RR 0,87 IC 95%: 0,57 a 1,33, p = 0,52). Na metanálise com estudos observacionais não se observou diferenças na negativação de SARS-CoV-2 no dia 14 entre os pacientes que receberam antivirais e pacientes do grupo controle. Os autores concluem que ainda não é possível determinar quais antivirais apresentam melhor equilíbrio de risco-benefício. Mas citam que o remdesivir e o lopinavir/ritonavir reduzem o tempo de internação hospitalar de pacientes com COVID-19.[36]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou 13 de 16 critérios. Os autores não listaram os artigos excluídos e nem a fonte de financiamentos dos estudos incluídos. Não há no estudo uma declaração de conflito de interesse dos autores. Ademais, esse estudo ainda não foi avaliado por pares.

RHG-CSF

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ CHINA

A linfopenia é comum e se correlaciona com desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com doença COVID-19. Assim, o objetivo foi determinar se uma terapia que aumenta a contagem de leucócitos e linfócitos no sangue periférico leva à melhora clínica em pacientes com COVID-19. Para isso, foi realizado um ensaio clínico aberto, multicêntrico e randomizado em três centros participantes na China, no qual foram incluídos 200 pacientes que foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber tratamento usual sozinho ou tratamento usual mais rhG-CSF (GRAN; Kyowa Hakko Kirin China Pharmaceutical Co Ltda.; 5 µg/kg, por via subcutânea uma vez ao dia, dos dias 0 a 2). Os cuidados usuais incluíam oxigênio suplementar, ventilação não invasiva ou antibióticos intravenosos, quando indicados. O protocolo está registrado na plataforma de ensaios clínicos chinesa sob n.º ChiCTR2000030007. Dos 200 participantes, 112 (56%) eram homens e a mediana (intervalo interquartil [IQR]) de idade foi de 45 (40–55) anos. O tempo para melhora clínica foi semelhante entre os grupos (mediana do grupo rhG-CSF de 12 dias (IQR, 10–16 dias) *vs* mediana do grupo de tratamento usual de 13 dias (IQR, 11–17 dias); razão de risco, 1,28; IC 95% , 0,95–1,71; p = 0,06). A proporção de pacientes que progrediram para síndrome da angústia respiratória aguda, sepse ou choque séptico foi menor no grupo rhG-CSF (grupo rhG-CSF, 2% *vs* grupo de tratamento usual, 15%; diferença, −13%; IC 95%, −21,4% a −5,4%). Aos 21 dias, 2 pacientes (2%) morreram no grupo rhG-CSF em comparação com 10 pacientes (10%) no grupo de tratamento usual (razão de risco, 0,19; IC 95%, 0,04–0,88). No dia 5, a contagem de células de linfócitos foi maior no grupo rhG-CSF (mediana do grupo rhG-CSF de 1050/µL *vs.* mediana do grupo de cuidados usuais de 620/µL; estimativa de Hodges-Lehmann da diferença nas medianas, 440; 95% CI, 380–490). Eventos adversos graves, como sepse ou choque séptico, insuficiência respiratória e síndrome do desconforto respiratório agudo, ocorreram em 29 pacientes (14,5%) no grupo rhG-CSF e 42 pacientes (21%) no grupo de tratamento usual. Os autores concluem que o tratamento com rhG-CSF para pacientes com COVID-19 com linfopenia, mas sem comorbidades, não acelerou a melhora clínica, mas o número de pacientes desenvolvendo doença crítica ou morrendo reduziu. Estudos maiores que incluem uma gama mais ampla de pacientes com COVID-19 devem ser realizados.[37]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés baixo 1. Geração da sequência aleatória: Aleatorização por bloco gerados por de números randômicos por computador; (baixo risco de viés); 2. Ocultação de alocação: Mencionam cegamento, porém não mencionam o método (risco de viés incerto); 3. Cegamento de participantes e profissionais: Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. (baixo risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: informação insuficiente sobre as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: Não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo não está disponível, contudo, todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: O estudo parece estar livre de outras fontes de viés. (baixo risco de viés).

SOLUÇÃO SALINA HEPARINIZADA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA DA AMÉRICA*

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança de um protocolo de solução salina heparinizada de baixa dosagem (SSHBD) em pacientes graves da COVID-19. O estudo comparou a duração da permeabilidade da linha arterial (linha-a) em pacientes pré-SSHBD versus pós-SSHBD, e comparou as complicações hemorrágicas entre os dois grupos. Pacientes criticamente enfermos com COVID-19 apresentam altas taxas de complicações trombóticas, incluindo trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (EP), isquemia mesentérica e trombose linear. Um dos principais desafios na UTI do hospital do estudo foi a trombose frequente da linha-a, limitando as opções de acesso arterial durante internações prolongadas. Desta forma, o protocolo de SSHBD visa aumentar a duração da permeabilidade da linha-a em pacientes com COVID-19. Foram incluídos pacientes com idade maior ou igual a 18 anos com COVID-19 internados na UTI no período de 20 de março a 25 de maio de 2020, em um único hospital. A coorte de pacientes pré-SSHBD tiveram um episódio de trombose de linha-a entre 20 de março e 19 de abril (período anterior ao uso do protocolo); e os pacientes pós-SSHBD tiveram um episódio entre 20 de abril e 25 de maio, quando o protocolo passou a ser implantado. Foi utilizada heparina 2 unidades/mL em solução de cloreto de sódio a 0,9%, administrada em infusão contínua por bolsa pressurizada na linha-a 10 unidades/h na solução de cloreto de sódio a 0,9% a 5 mL/h. O desfecho primário foi a duração da permeabilidade da linha-a, e o secundário foi a incidência de complicações hemorrágicas, divididas em sangramento maior (SM), sangramento não maior clinicamente relevante (SNMCR) e sangramento menor (SMn). Foram identificados 41 pacientes pré-SSHBD e 30 pacientes pós-SSHBD. Não houve diferenças significativas nas características basais dos dois grupos, a duração média da permeabilidade da linha-a foi significativamente maior em pacientes pós-SSHBD *vs.* pré-SSHBD (8,5 *vs.* 2,9 dias; $p < 0,001$). A incidência de complicações hemorrágicas foi semelhante entre as coortes (13% *vs.* 10%; $p = 0,71$). Os autores concluíram que o protocolo de SSHBD foi associado a uma melhora clinicamente significativa na duração da permeabilidade da linha-a em pacientes com COVID-19, sem aumento do risco de sangramento.[38]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, foram atendidos 7/11 critérios. Não foram mencionados possíveis fatores de confundimento, e assim não foram implantadas estratégias para lidar com estes fatores. Não ficou claro se acompanhamento foi tempo suficiente para a observação dos desfechos.

TOCILIZUMABE

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA DA AMÉRICA*

Trata-se de uma revisão sistemática e metanálise para comparar a eficácia da adição de tocilizumabe (TCZ) ao tratamento padrão (TP) versus TP somente em pacientes com COVID-19. Para isso, foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Embase, Web of Science, WHO COVID,

LitCOVID e Cochrane. Os resultados agrupados de mortalidade geral, necessidade de ventilação mecânica, admissão à unidade de terapia intensiva (UTI) e infecções secundárias foram comparados. Um total de 23 estudos com 6279 pacientes (1897 no grupo TCZ e 4382 no grupo TP, respectivamente) foram incluídos. A mortalidade geral foi menor no grupo TCZ em comparação com o grupo TP (RD: -0.06, IC 95%: -0.12–-0.01, p = 0.03, I2 = 80.9%). A análise de subgrupo incluindo estudos apenas com casos graves revelou mortalidade mais baixa (RD:-0.12, IC 95%:-0.18–-0.06, $p < 0.01$, I_2 = 53.7%) e menor necessidade de ventilação mecânica (RD: -0.11, IC 95%: -0.19–-0.02, p = 0.01, I_2 = 74.0%) no grupo TCZ em comparação com o grupo TP. A hospitalização em UTI não diferiu entre os grupos (RD: 0.003, IC95%:-0.14–0.14, p = 1.00, I_2 = 90.7%), mesmo quando avaliados somente casos graves (RD: -0.12, IC95%: -0.34–0.10, p = 0.29, I_2 = 87.1%). Também não foram observadas diferenças entre grupos quanto a infecções secundárias (RD: 0.10, IC95%:-0.01–0.20, p = 0.07, I_2 = 86.3%), mesmo em casos graves, somente (RD: 0.08, I95%: -0.02–0.17, p = 0.12, I_2 = 78.6%). Os autores concluem que a adição de TCZ ao TP tem o potencial de reduzir a mortalidade e a necessidade de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19, sobretudo em casos graves.[39]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou 13 de 16 critérios. As limitações apontadas foram a falta de registro prévio do protocolo, a lista de estudos excluídos não foi apresentada e a fonte de financiamento dos estudos incluídos não foi mencionada.

TOCILIZUMABE

COORTE PROSPECTIVA \ *FRANÇA*

Trata-se de um estudo de coorte observacional com o objetivo de avaliar a eficácia do tocilizumabe (TCZ) sobre as condições clínicas respiratórias em pacientes com COVID-19. Para isso, 22 foram tratados com TCZ e foram comparados com 22 pacientes não tratados com TCZ (dose fixa de 600 mg para pacientes com menos de 100 kg e 800 mg para aqueles com mais de 100 kg) pareados por idade, sexo e tempo de internação hospitalar para COVID-19. A taxa respiratória e a suplementação de oxigênio, bem como os parâmetros laboratoriais como proteína C-reativa (PCR), aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) foram coletados no início do estudo e durante os 14 dias de acompanhamento. No grupo TCZ, a média de idade foi de 64 anos (intervalo 41–80), com 16 homens e 6 mulheres e um IMC médio de 29 kg/m^2 (intervalo 22–45). No grupo de controle, a idade média foi de 65 anos (variação de 41–82), com 15 homens e 7 mulheres e um IMC médio de 26 kg/m^2 (variação de 16–33). Os grupos eram comparáveis em relação à idade (IC 95% −5,8 a 8,5) (p = 0,70) e IMC (IC 95% −0,6 a 7,3) (p = 0,09). Os autores reportam que a frequência respiratória média foi menor no grupo TCZ do que no grupo controle (21,5 *vs.* 25,5 respirações/min no dia 14, IC 95% -7,5 a -0,4; p = 0,03). Os pacientes tratados tenderam a ser menos intubados durante o curso da doença (2/22 *vs.* 6/22, IC 95% −0,4 a 0,1; p = 0,12). Além disso, foi observada uma diminuição significativa na PCR em pacientes tratados no dia 7 (p = 0,04). O tratamento com TCZ causou citólise, levando a aumento de AST e ALT em mais da metade (14/22) dos pacientes, mas sem impacto clínico. Dos 44 participantes do estudo,

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

20 tiveram alta, sendo 10 de cada grupo. Cinco pacientes morreram, três no grupo tratado e dois no grupo controle. Dois pacientes foram transferidos para outro hospital para oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), um de cada grupo. Cinco pacientes do grupo controle foram transferidos para continuação do atendimento médico em outro estabelecimento. Os 12 pacientes restantes ainda estavam hospitalizados no momento da redação do artigo. Os autores concluem que este estudo parece indicar a eficácia do TCZ, particularmente em pacientes com comprometimento pulmonar inicial grave, porém a seleção dos melhores candidatos e do melhor momento para a terapia com TCZ ainda precisa ser determinada em ensaios clínicos randomizados.[40]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8/11 critérios foram contemplados. Como limitações, aponta-se que fatores de confusão não foram identificados e, por isso, nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com estes. Além disso, o tempo de *follow-up* (14 dias) não foi suficiente. Ademais, o tamanho amostral é reduzido.

TOCILIZUMABE E CORTICOSTEROIDES

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESPANHA*

O objetivo deste estudo de coorte retrospectivo foi determinar o impacto do uso de tocilizumabe (TCZ) na mortalidade por pneumonia causada por COVID-19 grave. Para tal, os autores realizaram um estudo multicêntrico em 18 hospitais terciários na Espanha, de março a abril de 2020, onde pacientes consecutivos, admitidos com COVID-19 grave (confirmada por RT-PCR) e tratados com TCZ foram comparados a pacientes não tratados com TCZ. O efeito do TCZ em pacientes recebendo esteroides durante as 48 horas após a inclusão no estudo também foi analisado. O desfecho primário do estudo foi a taxa de mortalidade hospitalar. Os autores informaram que, durante o período do estudo, 506 pacientes com COVID-19 grave preencheram os critérios de inclusão. Entre eles, 268 foram tratados com TCZ e 238 pacientes não. Entre os 268 pacientes tratados com TCZ, 22 (8,2%) receberam 3 doses, 92 (34,3%) receberam 2 doses e os 154 restantes (57,4%) receberam apenas uma dose. A dose inicial mediana de tocilizumabe foi de 600 mg (IQR 400–600). O tempo mediano para o tratamento com TCZ, desde o início dos sintomas até a administração do medicamento, foi de 11 dias (IQR 8–14). A mortalidade global foi de 23,7%. A mortalidade foi menor em pacientes tratados com TCZ do que no grupo controle (16,8% versus 31,5%, HR 0,514 [IC 95% 0,355–0,744], $p < 0,001$; HR ponderado 0,741 [IC 95% 0,619–0,887], $p = 0,001$). O tratamento com TCZ reduziu a mortalidade em 14,7% em relação a nenhum tratamento com TCZ (RRR 46,7%). Entre os pacientes tratados com esteroides, a mortalidade foi menor em pacientes tratados com TCZ do que naqueles tratados com esteroides isolados (10,9% versus 40,2%, HR 0,511 [IC 95% 0,352–0,741], $p = 0,036$; HR ponderado 0,6 [IC 95% 0,449–0,804], $p < 0,001$) (Interação $p = 0,094$). Segundo os autores, esses resultados mostram que a sobrevida de pacientes com COVID-19 grave é maior em pacientes tratados com tocilizumabe do que naqueles não tratados. Em adição, foi observado que o efeito do tocilizumabe se soma ao dos esteroides quando administrados a pacientes não intubados com COVID-19, durante as primeiras 48 horas de apresentação da insuficiência respiratória, apesar da oxigenoterapia. Por fim, alertam que estudos randomizados controlados são necessários para confirmar esses resultados.[41]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 08 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: embora o período de acompanhamento tenha sido descrito, os próprios autores reconhecem que ele pode ter sido curto para permitir uma avaliação mais precisa sobre eventos adversos importantes, o que pode ter subestimado os achados de segurança do estudo; não houve ajuste das análises para corrigir o viés de indicação do uso de corticosteroides; os autores reconhecem que é possível que o tratamento com esteroides não tenha sido administrado uniformemente na população do estudo, e que isso possivelmente poderia explicar a alta mortalidade no subgrupo de pacientes que receberam esteroides em 48h, mas não tocilizumabe. Outra limitação do estudo é que os níveis de IL6 estavam disponíveis apenas em um número limitado de pacientes; o receptor de IL6 é o alvo do tratamento com tocilizumabe e algumas recomendações de especialistas para o uso de tocilizumabe são baseadas nos níveis de IL6. No entanto, a determinação de IL6 não estava disponível em todos os centros e os resultados não eram oportunos, de modo que na maioria dos casos ela não foi usada para decidir o início do tratamento com tocilizumabe.

TRIAZAVIRINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado envolvendo pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 para avaliar a eficácia e segurança da terapia com triazavirina (TVZ) para essa doença. Este estudo está cadastrado na plataforma chinesa de ensaios clínicos sob n.º ChiCTR20000300001. Os participantes foram randomizados em dois braços do estudo com uma proporção de 1:1. Os pacientes foram tratados com 250 mg de TVZ versus placebo (3 a 4x/d) durante 7 dias. O desfecho primário foi definido como o tempo para melhora clínica (normalização da temperatura corporal, frequência respiratória, saturação de oxigênio, tosse e absorção de infecção pulmonar por tomografia computadorizada (TC) de tórax) até 28 dias após a randomização. Os autores reportam que só foi possível recrutar 52 pacientes pois o número de novas infecções nos hospitais participantes diminuiu muito. Assim, os 52 pacientes foram randomizados para tratamento com TVZ (n = 26) ou placebo (n = 26). Não foram observadas diferenças no tempo para melhora clínica (mediana, 7 d *vs.* 12 d; razão de risco (RR), 2,0; intervalo de confiança de 95% (IC 95%), 0,7-5,6; p = 0,2), com melhora clínica ocorrendo em dez pacientes no grupo TVZ e seis pacientes no grupo placebo (38,5% *vs.* 23,1%, RR, 2,1; IC 95%, 0,6–7,0; p = 0,2). Todos os componentes do desfecho primário normalizaram em 28 dias, com exceção da absorção da infecção pulmonar (TVZ 50,0%, placebo 26,1%). Os eventos adversos foram relatados em seis pacientes (23,1%) no grupo TZV em relação a dez (38,5%) no grupo placebo, porém todos de grau leve. Os autores concluem que embora nenhuma evidência estatisticamente significativa tenha sido encontrada para indicar que a triazavirina beneficia os pacientes com COVID-19, as observações feitas indicaram possíveis benefícios de seu uso para tratar COVID-19 devido aos seus efeitos antivirais, porém mais estudos são necessários para confirmação.[42]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta baixo risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: Geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés); 2. Ocultação de alocação: Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica (baixo risco de viés); 3. Cegamento de participantes e profissionais: Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: O estudo não relata esta informação (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: a O estudo parece estar livre de outras fontes de viés. (baixo risco de viés).

VITAMINA D

COORTE RETROSPECTIVA \ *ALEMANHA*

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva que teve como objetivo explorar possíveis associações entre os níveis plasmáticos de Vitamina D (VitD), a gravidade da doença e a sobrevida de pacientes com COVID-19. Para tal, os pesquisadores avaliaram os dados de 185 pacientes com diagnóstico de COVID-19 confirmada por RT-PCR, tratados no Medical University Hospital Heidelberg (Alemanha) entre 18 de março e 18 de junho de 2020, e que tinham amostras de plasma disponíveis para análise. A concentração de VitD dos pacientes no dia da admissão foi avaliada retrospectivamente usando métodos laboratoriais acreditados. A deficiência de VitD foi definida como nível sérico total de 25-hidroxivitamina D < 12 ng/mL (< 30 nM). O desfecho primário avaliado foi o curso grave da doença (ou seja, necessidade de ventilação mecânica invasiva e/ou morte [VMI/M]). Dos 185 pacientes avaliados, 92 (50%) deles foram acompanhados ambulatorialmente e 93 (50%) necessitaram de hospitalização. Os pacientes hospitalizados foram tratados com cuidados de suporte padrão, incluindo terapia antibiótica e antifúngica, enquanto a terapia imunomoduladora adicional foi aplicada de forma inconsistente (azitromicina, hidroxicloroquina, tocilizumabe, anakinra, prednisolona, maraviroc, CytosorbTM e plasmaférese). Em um período médio de observação de 66 dias (variação de 2 a 92), 23 pacientes necessitaram de VMI, 28 pacientes apresentaram VMI/M, incluindo 16 mortes. Um total de 41 (22%) pacientes eram deficientes em VitD. Quando ajustada para idade, sexo e comorbidades, a deficiência de VitD foi associada a maior risco de VMI/M e morte (HR 6,12, IC95% 2,79–13,42, $p < 0,001$ e HR 14,73, IC95% 4,16–52,19, $p < 0,001$, respectivamente). Correlações semelhantes foram observadas no subgrupo de pacientes internados. Como conclusão, os autores informaram que, entre os pacientes que apresentaram o desfecho de interesse, foi observada uma associação entre o status de VitD e a gravidade e mortalidade por COVID-19. Em outras palavras, pacientes com deficiência de VitD tiveram uma taxa

de hospitalização mais alta e necessitaram de mais oxigenoterapia (intensiva) e VMI. Nas análises ajustadas para idade, sexo e comorbidades, a deficiência de VitD foi associada a um risco 6 vezes maior de desenvolvimento de um curso grave da doença e um risco de morte cerca de 15 vezes maior. Por fim, os autores defendem que estudos prospectivos, randomizados e controlados sobre a suplementação de VitD em indivíduos infectados com SARS-CoV-2 são altamente justificados.[43]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 09 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: dada a natureza observacional, retrospectiva e unicêntrica do estudo, é possível que fatores adicionais de confusão, como obesidade e outras comorbidade, ou os diferentes tratamentos recebidos pelos pacientes, que não foram considerados nas análises, possam influenciar os resultados desta coorte. Em adição, os próprios autores reconhecem que o baixo número de eventos observados neste estudo indicam que tais resultados requerem confirmação em coortes maiores de pacientes, analisando um maior número de eventos e considerando esses fatores de confusão adicionais. Por fim, informa-se que sem evidências de ensaios clínicos randomizados, nenhuma associação causal entre a deficiência de VitD e a gravidade/mortalidade da COVID-19 pode ser inferida.

VITAMINA D

COORTE PROSPECTIVA \ *ÁUSTRIA*

Nesta coorte prospectiva os autores avaliaram o status de vitamina D e suas associações com a apresentação clínica em 109 pacientes diagnosticadas com COVID-19. Destes, 22 apresentaram COVID-19 leve, 34 COVID-19 moderada e 53 COVID-19 grave. Pacientes com COVID-19 leve eram mais novos que os demais (46 ± 16 anos; 60 ± 13 anos; 61 ± 12 anos; respectivamente, p = 0,001). Indivíduos do sexo masculino foram maioria no estudo (60%) com diferença significativa entre os grupos leve (36%), moderada (40%) e grave (81%), p = 0,001. Na admissão as concentrações séricas de vitamina D, < 30nmol/L, 30-50 nmol/L e ≥ 50 nmol/L, correspondiam a 38%, 27% e 35%, respectivamente. Oito semanas após a hospitalização as taxas foram de 12% para < 30 nmol/L, 41% para 30-50 nmol/L e 47% ≥ nmol/L. A concentração média de vitamina D, com oito semanas, foi de 54 (± 25) nmol / L, demonstrando uma alta proporção de pacientes com metabolismo de vitamina D prejudicado. Quando comparados os valores séricos de vitamina D em pacientes com ou sem anormalidades na tomografia computadorizada, nenhuma diferença era aparente (55 nmol / L *vs.* 54 nmol / L, p = 0,83). Consequentemente, as concentrações de vitamina D em pacientes com função pulmonar normal ou prejudicada não mostraram diferenças significativas no início da doença (48 *vs.* 50 nmol / L, p = 0,84) ou no acompanhamento (57 *vs.* 50 nmol / L, p = 0,15). Os valores de vitamina D no início da doença não predisse a carga de sintomas no acompanhamento. Os autores concluíram que a deficiência de vitamina D é frequentemente encontrada em pacientes com COVID-19 grave, mas suas concentrações parecem não estar associadas com inflamação persistente, prejuízo nos testes de função pulmonar, achados patológicos ou a persistência dos sintomas.[44]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram atendidos. Não houve um grupo controle (principal limitação do estudo). Além disso, os autores não identificaram fatores de confusão e nem mencionaram se havia estratégias para lidar com eles. Os autores citam ainda que apenas 1/3 dos pacientes tinham dados disponíveis sobre vitamina D no início dos sintomas.

VITAMINA D

RANDOMIZAÇÃO MENDELIANA \ CANADÁ

Nesse estudo os autores utilizaram determinantes genéticos de vitamina D de um estudo recente de associação do genoma e metanálise de mais de 440 mil participantes de ascendência europeia em um estudo de randomização mendeliana para testar o efeito do nível de vitamina D na suscetibilidade e gravidade da COVID-19. Primeiro, realizaram uma metanálise de variação ponderada inversa para combinar as estimativas de efeito de cada instrumento genético. Não se observou nenhum efeito claro para a suscetibilidade da COVID-19 (OR = 0,88; IC 95%: 0,69–1,11; p = 0,26). No entanto, observou-se um aumento do risco de hospitalização (OR = 2,34; IC 95%: 1,33–4,11; p = 0,003) e tendência de aumento do risco de doença grave (OR = 2,21; IC 95%: 0,88–5,55; p = 0,09) associados a vitamina D. A análise de sensibilidade de pleiotropia horizontal demonstrou estimativas de efeito semelhantes para níveis aumentados de vitamina D na suscetibilidade (OR = 0,61; IC 95%: 0,37–1,01; p = 0,7), hospitalização (OR = 1,97; IC 95%: 0,66–5,84; p = 0,24) e doença grave (OR = 7,68; IC 95%: 1,35–43,5; p = 0,03). Os autores concluem que os níveis de vitamina D além de não estarem associados a um efeito protetor na suscetibilidade da COVID-19, demonstram aumento no risco de hospitalização e gravidade da doença. Assim, sugerem o não uso de suplementos de vitamina D pela população.[45]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliar este tipo de estudo. Trata-se de uma investigação de epidemiologia genética bem detalhada e robusta. Nota-se também que os autores realizaram várias análises estatísticas para minimizar possíveis vieses no estudo. Dentre as limitações, os autores citam o fato da inclusão apenas de indivíduos de ascendência europeia e que por isso os resultados talvez não possam ser extrapolados. Além disso, como o estudo não levou em conta pacientes com deficiência em vitamina D é possível que essa suplementação seja benéfica nesse grupo. Vale ressaltar que este estudo ainda não foi avaliado por pares.

ZINCO

ESTUDO TRANSVERSAL \ *JAPÃO*

Trata-se de um estudo observacional com o objetivo de examinar uma relação entre baixas concentrações séricas de zinco e a gravidade da COVID-19. Assim, foram identificados 62 pacientes com COVID-19 internados no Centro Médico da cidade de Sakai, Japão, de 24 de março a 24 de maio de 2020, formando um subgrupo de 29 pacientes que foram submetidos à determinação da concentração sérica de zinco. Desses, 22 foram classificados como casos leves a moderados e 7 como casos graves (necessitando intubação). A concentração de zinco sérico < 70 µg/dL foi definido como hipozincemia. Dos 29 pacientes avaliados, três pacientes (14%) no grupo leve/moderado e seis pacientes (86%) no grupo grave, apresentaram hipozincemia, indicando que o valor sérico de zinco nos pacientes do grupo grave foi notavelmente baixo (p = 0.0003). Após identificação, manejo e avaliação de fatores de confusão (como idade, IMC, presença de comorbidades e vários parâmetros séricos) os autores reportam que a COVID-19 crítica pode ser prevista através da sensibilidade e falsa especificidade de uma curva ROC com uma taxa de erro de 10,3% e AUC de 94,2% para dois fatores isoladamente: valor de zinco sérico (p = 0,020) e valor de lactato desidrogenase (p = 0,026). Dessarte, os autores concluem que um monitoramento mais rigoroso de uma possível hipozincemia pode contribuir para o estabelecimento e manutenção de um sistema médico seguro, levando em consideração a chegada da segunda onda e a disseminação do COVID-19 no futuro.[46]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 7/8 critérios foram contemplados. A única, e principal, limitação do estudo é a não explicação dos critérios adotados para inclusão de somente 29 pacientes no grupo amostral, de 62 pacientes elegíveis. Posto isso, deve-se apontar que o tamanho amostral é bastante reduzido para que essa inferência (hipozincemia como fator preditivo para COVID-19 grave) possa ser afirmada.

REFERÊNCIAS

1. Xia S, Duan K, Zhang Y, *et al.* **Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes - Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials.** JAMA. 2020;324(10):951-960. doi:10.1001/jama.2020.15543
2. Wickramasinghe D, Wickramasinghe N, Kamburugamuwa SA, *et al.* **Correlation between immunity from BCG and the morbidity and mortality of COVID-19.** Trop Dis Travel Med Vaccines 6, 17 (2020). https://doi.org/10.1186/s40794-020-00117-z.
3. Berg MK, Yu Q, Salvador CE, *et al.* **Mandated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination predicts flattened curves for the spread of COVID-19.** Sci. Adv. 2020; 6 : eabc1463. Doi: 10.1126/sciadv.abc1463
4. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 17 September 2020.** Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 17/09/2020.
5. Willingham S B, Criner G, Hill C, *et al.* **Characterization and Phase 1 Trial of a B Cell Activating Anti-CD73 Antibody for the Immunotherapy of COVID-19.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191486.
6. Yan H, *et al.* **Role of Drugs used for chronic disease management on Susceptibility and Severity of COVID-19: A Large Case-Control Study.** medRxiv 2020.04.24.20077875 (2020) doi:10.1101/2020.04.24.20077875.
7. Chen T, Li G, Liu H, *et al.* **Clinical characteristics of 132 healthcare workers cases with COVID-19: a retrospective study from a single center in Wuhan, China.** Journal of Medical Virology (2020). https://doi.org/10.1002/jmv.26511
8. Lilly. **Baricitinib in Combination with Remdesivir Reduces Time to Recovery in Hospitalized Patients with COVID-19 in NIAID-Sponsored ACTT-2 Trial.** Doi: https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/baricitinib-combination-remdesivir-reduces-time-recovery
9. Vicenzi M, Ruscica M, Iodice S, *et al.* **The Efficacy of the Mineralcorticoid Receptor Antagonist Canrenone in COVID-19 Patients.** J. Clin. Med. 2020, 9, 2943; Doi:10.3390/jcm9092943
10. Cruz L, Baladrón I, Rittoles A *et al.* **Treatment with an Anti-CK2 Synthetic Peptide Improves Clinical Response in Covid-19 Patients with Pneumonia.** A Randomized and Controlled Clinical Trial. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.03.20187112.
11. Brunetti L, Diawara O, Tsai A, Firestein BL, Nahass RG, Poiani G, Schlesinger N. **Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized Patients with COVID-19.** J. Clin. Med. 2020, 9, 2961.
12. Urwyler P, *et al.* **Treatment of COVID-19 With Conestat Alfa, a Regulator of the Complement, Contact Activation and Kallikrein-Kinin System.** Frontiers in Immunology 11, 2072 (2020).). https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02072
13. SiemieniReino Unido RAC, Bartoszko JJ, Ge L, *et al.* **Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis.** BMJ 2020;370: m2980. Doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2980
14. Howard L, Boambe J, Reynard C. **Towards evidence-based Emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary.** BET 2: Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19, 2020. Emerg Med J Vol 37 No 7, doi:10.1136//emermed-2020-210221.02

15. Rentsch CT, DeVito NJ, *et al.* **Hydroxychloroquine for prevention of COVID-19 mortality: a population-based cohort study.** 2020. https://doi.org/10.1101/2020.09.04.20187781

16. Sulaiman T, Mohana A, Alawdah L, *et al.* **The Effect of Early Hydroxychloroquine-based Therapy in COVID-19 Patients in Ambulatory Care Settings: A Nationwide Prospective Cohort Study.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.09.20184143.

17. Liu W-D, *et al.* **Experience of the use of hydroxychloroquine on patients with COVID-19: A perspective on viral load and cytokine kinetics, Journal of the Formosan Medical Association.** https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.08.022.

18. Musca SC. **A Simple Bayesian Method for Evaluating Whether Data From Patients With Rheumatic Diseases Who Have Been Under Chronic Hydroxychloroquine Medication Since Before the COVID-19 Outbreak Can Speak to Hydroxychloroquine's Prophylactic Effect Against Infection With SARS-CoV-2.** 2020. Front. Med. 7:490. doi: 10.3389/fmed.2020.00490

19. Khadka S, Shrestha DB, Budhathoki P *et al.* **Hydroxychloroquine in COVID-19: The Study Points to Premature Decisions on Efficacy While Bells Ringing for Safety.** Clinical Pharmacology: Advances and Applications 2020:12 115–121. https://doi.org/10.2147/CPAA.S269156

20. Lauriola M, Pani A, Ippoliti G, *et al.* **Effect of combination therapy of hydroxychloroquine and azithromycin on mortality in COVID-19 patients.** Clinical and Translational Science (2020). Doi: 10.1111/cts.12860

21. EL Ouarradi A, Abdeladim S, Oualim S, *et al.* **Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Electrocardiogram Variability.** Journal of the Saudi Heart Association, 2020;32:350e357. https://doi.org/10.37616/2212-5043.1088

22. García-Fernandez A, Ramos-Ruiz P, Ibáñez-Criado A, Moreno-Perez Ó, Cambra-Poveda C, Mart Ínez-MartÍnez JG. **Utilidad y seguridad de la automonitorizacion electrocardiográfica durante el tratamiento con hidroxicloroquina y azitromicina en pacientes con COVID-19.** Revista Española de Cardiología (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.08.012

23. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A *et al.* **Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19.** (2020). New England Journal of Medicine. doi:10.1056/nejmx200021

24. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. **Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients.** J Med Microbiol. 2020 Sep 15. doi: 10.1099/jmm.0.001250.

25. S Ayoub Meo, SZA Zaidi, T Shang, JY Zhang, T Al.**-Khlaiwi, IA BReino Unidohari, J Akram, DC Klonoff.** Biological, Molecular and Pharmacological Characteristics of Chloroquine, Hydroxychloroquine, Convalescent Plasma, and Remdesivir for COVID-19 Pandemic: A Comparative Analysis. Journal of King Saud University- Science (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.09.002

26. Andrade Keitty Regina Cordeiro de, Carvalho Viviane Karoline da Silva, Farinasso Cecília Menezes, Lima Aurelina Aguiar de, Silva Roberta Borges, Wachira Virginia Kagure *et al.* **.** Terapia medicamentosa para infecções por coronavírus em humanos: revisão sistemática rápida. Ciênc. saúde coletiva [Internet]. 2020 Sep [cited 2020 Sep 11] ; 25(9): 3517-3554. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232020000903517&lng=en. Epub Aug 28, 2020.

27. Mohamed NA, Baharom N, Sulaiman WSW, Rashid ZZ, Ken WK, Othman SN, *et al.* **Early viral clearance among COVID-19 patients when gargling with Povidone-iodine and essential oils – a clinical trial.** September 9th 2020. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.07.20180448.

28. Carvallo H E, Hirsch R R, Farinella M E. **Safety and Efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID-19.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619
29. Hussain N, Yoganathan A, Hewage S *et al.* **The effect of antivirals on COVID-19: a systematic review.** Expert Review of Anti-infective Therapy. DOI: 10.1080/14787210.2021.1823832
30. Kow CS, Hasan SS. **Mortality of COVID-19 with preadmission metformin use in patients with diabetes: a meta-analysis, 2020.** J Med Virol, doi: 10.1002/jmv.26498
31. Majmundar M, Kansara T, Lenik JM, *et al.* **(2020) Efficacy of corticosteroids in non-intensive care unit patients with COVID-19 pneumonia from the New York Metropolitan region.** PLoS ONE 15(9): e0238827. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238827
32. Alamdari NM, Afaghi S, Rahimi FS, *et al.* **Mortality Risk Factors among Hospitalized COVID-19 Patients in a Major Referral Center in Iran.** Tohoku J. Exp. Med., 2020, 252, 73-84. Doi: https://doi.org/10.1620/tjem.252.73
33. Maor Y, Cohen D, Parand N, *et al.* **Compassionate use of convalescent plasma for treatment of moderate and severe pneumonia in COVID-19 patients and association with IgG antibody levels in donated plasma, EClinicalMedicine (2020), https://doi.org/10.1016/j.** eclinm.2020.100525
34. Rasheed AM, Fatak DF, Hashim HÁ, *et al.* **The therapeutic effectiveness of Convalescent plasma therapy on treating COVID-19 patients residing in respiratory care units in Baghdad, Iraq.** MedRxiv preprint. Doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20121905
35. Liu STH, Lin HM, Baine I *et al.* **Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score–matched control study.** Nat Med (2020). https://doi.org/10.1038/s41591-020-1088-9
36. Torres ZA, Leon SL, Muthuvel T, *et al.* **Safety and Efficacy of Antiviral Drugs for the Treatment of Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review and Meta-analyses.** MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.03.20187526
37. Cheng L, Guan W, Duan C, Zhang N, Lei C, Hu Y *et al.* **Effect of Recombinant Human Granulocyte Colony–Stimulating Factor for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Lymphopenia.** JAMA Internal Medicine (2020). doi:10.1001/jamainternmed.2020.5503
38. Maurer L R, *et al.* **A low dose heparinized saline protocol is associated with improved duration of arterial line patency in critically ill COVID-19 patients.** Journal of Critical Care 60, 253–259 (2020). https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.08.025
39. Aziz M, Haghbin H, Sitta EA, Nawras Y, Fatima R, Sharma S, Lee-Smith W, Duggan J, Kammeyer JA, Hanarahan J, Assaly R. **Efficacy of Tocilizumab in COVID-19: A Systematic review and Meta-Analysis.** J Med Virol. 2020 Sep 12. doi: 10.1002/jmv.26509.
40. Albertini L, Soletchnik M, Razurel A, Cohen J, Bidegain F, Fauvelle F, *et al.* **Observational study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19.** (2020). European Journal of Hospital Pharmacy, ejhpharm–2020–002414. doi:10.1136/ejhpharm-2020-002414
41. Ruiz-Antorán B, Sancho-López A, Torres F, *et al.* **Combination of Tocilizumab and steroids to improve mortality in patients with severe COVID-19 infection: A spanish, multicenter, cohorty study.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.07.20189357.
42. Wu X, Yu K, Wang Y, Xu W, Ma H, Hou Y, Li Y, *et al.* **Efficacy and safety of triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: A pilot randomized controlled trial.** Engineering (Beijing). 2020 Sep 8. doi: 10.1016/j.eng.2020.08.011.
43. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, *et al.* **Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients.** Nutrients 2020, 12, 2757; doi:10.3390/nu12092757

44. Pizzini A, Aichner M, Sahanic S, *et al.* **Impact of Vitamin D Deficiency on COVID-19—A Prospective Analysis from the CovILD Registry.** Nutrients 2020, 12, 2775. Doi:10.3390/nu12092775
45. Butler-Laporte G, Nakanishi T, Mooser V, *et al.* **Vitamin D and Covid-19 Susceptibility and Severity: a Mendelian Randomization Study.** MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.08.20190975
46. Yasui Y, Yasui H, SuzReino Unidoi K, Saitou T, Yamamoto Y, Ishizaka T, Nishida K, Yoshihara S, Gohma I, Ogawa Y. **Analysis of the predictive factors for critical illness of COVID-19 during treatment - Relationship between serum zinc level and critical illness of COVID-19.** Int J Infect Dis. 2020 Sep 7:S1201-9712(20)30723-2. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.008.
47. Brasil. **Ministério da Saúde.** Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (COVID-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 41: página 1-página 99.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe semanal de evidências:** COVID-19: n. 003: busca realizada entre 11 e 17 de setembro de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04545060/Estados Unidos da América	Imunoterapia	anticorpo VIR-7831	Placebo	Recrutando	10 de Setembro de 2020	Vir Biotechnology, Inc.|GlaxoSmithKline
2	NCT04545008/País não divulgado	antiácido; expectorante mucolítico	Famotidina; N-acetilcisteína	Sem comparador	Ainda não recrutando	10 de Setembro de 2020	Prisma Health-Upstate|Clemson University
3	NCT04545242/Espanha	Antinflamatório	Dexametasona	Dexametasona	Ainda não recrutando	10 de Setembro de 2020	Dr. Negrin University Hospital|Li Ka Shing Knowledge Institute|Consorcio Centro de Investigacion Biomedica en Red, M.P.
4	NCT04545541/Australia	Anticoagulante	Heparina não fracionada nebulizada	Sem comparador	Ainda não recrutando	11 de Setembro de 2020	Australian National University
5	NCT04545749/China	Imunoterapia	vacina UB-612 em diferentes doses	Sem comparador	Recrutando	11 de Setembro de 2020	United Biomedical Inc., Asia|COVAXX
6	NCT04546841/Alemanha	Imunoterapia	Vacina com coquetel de multipeptídeos	Sem comparador	Ainda não recrutando	14 de Setembro de 2020	University Hospital Tuebingen
7	NCT04547140/País não divulgado	Frações do sangue ou plasma exceto gamaglobulina	Inibidor de proteinase alfa 1	Placebo; Tratamento padrão	Ainda não recrutando	14 de Setembro de 2020	Grifols Therapeutics LLC
8	NCT04547127/Espanha	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	14 de Setembro de 2020	Instituto Grifols, S.A.|Grifols Therapeutics LLC
9	NCT04548557/Paquistão	Imunoterapia	Imunoglobulina humana	Sem intervenção	Ainda não recrutando	14 de Setembro de 2020	University of Health Sciences Lahore|University of Lahore|Amson Vaccine and Pharma (Pvt) Limited

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
10	NCT04547660/Brasil	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	14 de Setembro de 2020	Hospital de Clinicas de Porto Alegre|Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul, Brazil|Instituto Cultural Floresta
11	NCT04546581/Diversos países	Imunoterapia; antiviral	Imunoglobulina humana/remdesivir	Placebo	Ainda não recrutando	14 de Setembro de 2020	University of Minnesota|National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)|National Institutes of Health (NIH)|The International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials
12	NCT04550338/Estados Unidos da América	Antifibrinoliticos	Ácido tranexâmico	Placebo	Ainda não recrutando	15 de Setembro de 2020	University of Alabama at Birmingham
13	NCT04549376/ Bangladesh	Antisséptico	Iodo-povidine	Placebo	Recrutando	15 de Setembro de 2020	Pi Research Consultancy Center, Bangladesh|Dhaka Medical College
14	NCT04549922/Brasil	Terapia celular	ISIS 721744	Salina	Ainda não recrutando	15 de Setembro de 2020	Hospital do Coracao|Ionis Pharmaceuticals, Inc.|Hospital Moinhos de Vento
15	NCT04550325/Israel	Imunoterapia	Kamada Anti-SARS-CoV-2	Sem comparador	Recrutando	15 de Setembro de 2020	Kamada, Ltd.
16	NCT04550351/China	Imunoterapia	Vacina (CHO cell)	Placebo	Recrutando	15 de Setembro de 2020	Anhui Zhifei Longcom Biologic Pharmacy Co., Ltd.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
17	NCT04551547/China	Imunoterapia	Vacina Sinovac	Placebo	Ainda não recrutando	16 de Setembro de 2020	Sinovac Research and Development Co., Ltd.|Sinovac Biotech Co., Ltd
18	NCT04551898/País não divulgado	Imunoterapia	Anticorpo DXP593	Placebo	Ainda não recrutando	16 de Setembro de 2020	BeiGene
19	NCT04551781/Egito	Antinflamatório	Prednisona	Tratamento padrão	Completo	16 de Setembro de 2020	South Valley University
20	NCT04551768/País não divulgado	Antiviral	Ribavirina	Sem comparador	Ainda não recrutando	16 de Setembro de 2020	Bausch Health Americas, Inc.
21	NCT04551755/ Bangladesh	Antiparasitário; antibiótico	Ivermectina; doxicilina	Placebo	Ainda não recrutando	16 de Setembro de 2020	Bangladesh Medical Research Council (BMRC)
22	NCT04551911/País não divulgado	Suplemento de dieta	Calcifediol	Placebo	Ainda não recrutando	16 de Setembro de 2020	OPKO Health, Inc.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70 058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão COVID-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de Hidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID-19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70 058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (COVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a COVID-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID-19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com COVID-19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com COVID-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará – ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás – IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study – The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study – Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda – EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará – PROPESQ/UFC
142	26/07/20	Uso de plasma obtido de pacientes convalescentes de COVID-19 como terapêutica coadjuvante no tratamento dos quadros de pneumonia grave	Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP
143	26/07/20	Uso de células-tronco mesenquimais no tratamento sintomático de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
144	26/07/20	Avaliação da eficácia e segurança de PTC299 em participantes hospitalizados com COVID-19 (FITE19)	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
145	26/07/20	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19 em Caxias do Sul	Fundação Universidade de Caxias do Sul FUCS/RS
146	26/07/20	Tratamento anti-androgênico para COVID-19 – AndroCoV trial	Flavio Cadegiani Endocrinologia e Serviços Médicos Ltda
147	26/07/20	Ensaio SARS-COV2 do coronavírus com colchicina (colcorona).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
148	26/07/20	Um estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo de lenzilumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 severa e crítica	Rede D'Or São Luiz S.A.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
149	01/08/20	Estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de ABX464 no tratamento de inflamação e na prevenção de insuficiência respiratória aguda associada à COVID-19 em pacientes com – 65 anos de idade e em pacientes com – 18 anos de idade, com pelo menos um fator de risco adicional, que foram infectados por SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
150	01/08/20	PIONEER – Estudo clínico randomizado e controlado da intervenção precoce em pacientes hospitalizados com COVID-19: favipiravir e tratamento convencional versus tratamento convencional	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz RJ
151	01/08/20	Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Veículo-Controlado, Multicêntrico, com Grupo Paralelo, de APL-9 em síndrome do desconforto respiratório, Leve a Moderada, decorrente de COVID-19 – (APL9-COV-201)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
152	01/08/20	Protocolo AT-03A-001: Estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de AT-527 em participantes com COVID-19 moderada	Chronos Clínica Médica LTDA
153	01/08/20	C4591001 – Estudo de fase 1/2/3, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador e de determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia de vacinas candidatas com SARS-COV-2 RNA contra a COVID-19 em adultos saudáveis.	Centro Paulista de Investigação Clínica e Serviços Médicos LTDA – CEPIC
154	08/08/20	Eficácia do uso do plasma convalescente no tratamento de pacientes com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina- Hemosc
155	08/08/20	Estudo adaptativo, multicêntrico, controlado e randomizado de fase 2/3 sobre a eficácia e segurança da Reparixina no tratamento de pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
156	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Hospitalizados com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
157	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Ambulatoriais com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
158	08/08/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos para avaliar a segurança e a eficácia do inibidor de alfa1-proteinase (humano) líquido mais tratamento médico padrão (SMT) versus placebo mais SMT em participantes hospitalizados com COVID-19	Sociedade Literária e Caritativa Santo Agostinho
159	15/08/20	Uso de plasma de pacientes convalescentes para tratamento de pacientes graves com diagnóstico de COVID-19.	Oncolog Clínica de Tratamento e Pesquisa em Hematologia e Oncologia LTDA.
160	15/08/20	Ensaio clínico prospectivo randomizado e controlado sobre o efeito da oxigenoterapia hiperbárica (OHB) em pacientes hospitalizados por COVID-19.	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- FM/UFMG
161	15/08/20	Sevoflurano versus sedação intravenosa em pacientes com COVID-19: um ensaio clínico randomizado.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
162	15/08/20	Prevenção da complicação cardíaca da COVID-19 com terapia precoce da síndrome coronariana aguda: estudo randomizado controlado	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia- SP
163	15/08/20	Estudo randomizado e controlado da inibição do complemento no tratamento da pneumonia por SARS-Cov-2 ESTUDO COMPVID.	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais- Fhemig
164	15/08/20	Terapia antisenso no bloqueio da via calicreína-cinina na COVID-19: Estudo ASKCOV.	Associação Beneficente Síria- São Paulo- SP
165	15/08/20	Um estudo multicêntrico da infecção por SARS-CoV-2 em crianças com câncer, imunodeficiência ou após transplante de células-tronco.	Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer- GRAACC
166	22/08/20	D822FC00005- Estudo Aberto, de Múltiplas Doses para Avaliar a Farmacocinética, e a Segurança e Tolerabilidade de Suspensão de Acalabrutinibe Administrada Via Tubo Nasogástrico, Coadministrado Com um Inibidor da Bomba de Prótons, em Participantes Hospitalizados com COVID-19.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo- USP/ HCFMRP.
167	22/08/20	Óxido Nítrico Inalado Para Tratamento de Infecção por SARS-CoV-2: um ensaio clínico aberto, paralelo, multicêntrico e randomizado	União Brasileira de Educação e Assistência UBEA.
168	22/08/20	Papel da revacinação com BCG na proteção de profissionais de saúde contra a COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz- Fiocruz RJ.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
169	22/08/20	Ensaio clínico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg, administrada três vezes ao dia, no tratamento de participantes adultos diagnosticados com COVID-19 com sintomas leves em condição domiciliar/ambulatorial atendidos no sistema de saúde público do município de Mesquita- RJ	Secretaria de Municipal de Saúde de Mesquita SEMUS.
170	29/08/20	Efeito dos probióticos orais Streptococcus salivarius K12 e Lactobacillus brevis CD2 nos desfechos clínicos de pacientes com Covid-19 tratados em unidade de terapia intensiva: um ensaio clínico randomizado.	Universidade de Passo Fundo- FUPF
171	29/08/20	Avaliação de rivaroxabana versus tratamento padrão em pacientes clinicamente doentes com COVID-19 na redução do risco de tromboembolismo venoso pós-alta (O estudo MICHELLE).	Hospital e Maternidade Christóvão da Gama (HMCG).
172	29/08/20	Protocolo CDFV890D12201- Estudo de Fase 2, randomizado, controlado, aberto, multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança de DFV890 para o tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2 que apresentam pneumonia decorrente da COVID-19 e comprometimento da função respiratória.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
173	29/08/20	CNTO136COV2001: Estudo de Fase 2, Randomizado, Duplo-cego, Controlado por Placebo para Avaliar a Eficácia e Segurança de Sirucumabe na COVID-19 Crítica ou Grave Confirmada.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
174	29/08/20	Estudo de fase 2 a 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico e de desenho adaptativo para avaliar a segurança, eficácia, farmacocinética e farmacodinâmica do bio101 na prevenção da deterioração respiratória em pacientes hospitalizados por pneumonia relacionada à COVID-19, em estágio grave. Protocolo BIO101-CL05.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
175	05/09/20	Implementação do protocolo de acupuntura preventiva para estimular imunidade frente à COVID-19	Centro de Pós-Graduação São Leopoldo Mandic Faculdade de Odontologia/SP
176	05/09/20	Telerreabilitação como alternativa à pandemia COVID-19 e seus efeitos na capacidade funcional, saúde mental e qualidade de vida de idosos com doença de Alzheimer: um ensaio clínio randomizado e controlado.	Departamento de Fisioterapia- Universidade Federal de São Carlos- UFSCar

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
177	05/09/20	Opaganib, um Inibidor da Esfingosina Quinase-2 (SK2) em Pneumonia por COVID-19: Um Estudo de Fase 2/3, Randomizado, Duplo-cego, Controlado por Placebo em Sujeitos Adultos Hospitalizados com Pneumonia Grave por SARS-CoV-2 Positivo	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.
178	05/09/20	Estudo de fase 1 para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina HDT-301 contra SARS-CoV-2.	Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial
179	05/09/20	Terapias anticoronavírus (ACT) para impedir a progressão de COVID-19: Estudos Randomizados.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
180	05/09/20	Estudo randomizado, pragmático, multicêntrico, controlado e aberto, avaliando o uso de rivaroxabana em pacientes com COVID-19 leve ou moderado (Estudo CARE).	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
181	12/09/2020	Protocolo VAC31518COV3001: Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de Ad26.COV2.S para prevenção da COVID-19 mediada pelo SARS-CoV-2 em adultos com 18 anos de idade ou mais	Prefeitura de Nova Iguaçu- Hospital Geral de Nova Iguaçu

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70 058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972